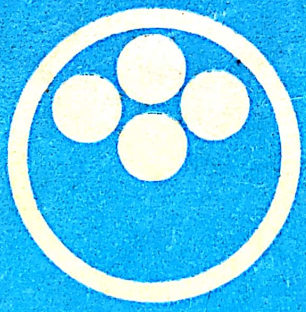
E. Şuteanu A. Gherdan S. Ghergariu O. Popescu

Toxicologie şi toxicoze



Editura didactică şi pedagogică
Bucureşti - 1977

Scanned with OKEN Scanner

Ministerul Educației și Învățământului

E. ȘUȚEANU
Conf. dr.

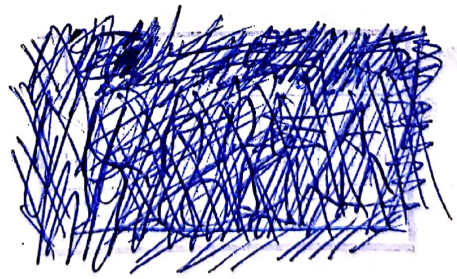
A. GHERDAN
Șef lucr. dr.

S. GHERGARIU
Șef lucr. dr.

O. POPESCU
Șef lucr. dr.

Toxicologie și toxicoze

COORDONATOR CONF. DR. E. ȘUȚEANU



EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ BUCUREȘTI

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Elaborat de către cadrele didactice care activează pe tărîmul toxicologiei în instituțiile de învățămînt superior medical-veterinar din țara noastră, manualul se adresează studenților, medicilor veterinari de circumscripție, celor de la laboratoarele veterinare, medicilor higienişti, cercetătorilor și altor specialişti din domeniul creșterii animalelor, unele aspecte interesînd și pe medicii umani.

În prima parte a manualului se dă un cadru general-introductiv (de toxicologie generală), cu referiri la toate capitolele care urmează, pentru a trata în continuare principalele substraturi și implicații toxicologice la animalele de fermă din țara noastră și anume : intoxicațiile cu plante și derivate, cu nutrețuri de sinteză industrială, cu aditivi alimentari, îngrășăminte chimice, substanțe pesticide, cu produse de poluare industrială a mediului ambiant, iar în ultimul capitol prezentîndu-se micotoxicozele.

În partea generală sînt redate aspectele de ansamblu privind substraturile toxice, sînt prezentate mecanismele prin care acestea interacționează cu organismul animal, efectele produse, precum și elemente orientative în precizarea diagnosticului, în aplicarea măsurilor de profilaxie și a tratamentului.

În partea de toxicologie specială, la începutul fiecărui capitol, se face o prezentare de ansamblu, pentru ca în continuare să se descrie cele mai frecvente și mai importante intoxicații întîlnite la noi în țară, agenții cauzali, modul de acțiune, efectele clinice și leziunile produse și îndeosebi mijloacele de diagnostic și măsurile de ordin curativo-profilactic.

AUTORII.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Cap. 1. Toxicologia generală (A. GHERDAN) 9

1.1. Definiţie şi noţiuni generale 9
1.2. Clasificarea substanţelor toxice 11
1.3. Etiologia intoxicaţiilor 12
1.4. Factorii care influenţează toxicitatea 13
1.5. Căile de pătrundere ale toxicelor în organism 20
1.6. Absorbţia substanţelor toxice 21
1.7. Difuziunea toxicelor în organism 25
1.8. Metabolizarea substanţelor toxice 27
1.9. Factorii care influenţează metabolizarea toxicelor 45
1.10. Eliminarea toxicelor din organism 48
1.11. Modul de acţiune al substanţelor toxice. Toxicogeneza. Acţiunea toxicelor pe diferite aparate sau sisteme 49
1.12. Mecanismul de acţiune al toxicelor 52
1.13. Leziunile biochimice (metabolice) 57
1.14. Simptomatologia intoxicaţiilor 62
1.15. Modificări morfopatologice 64
1.16. Diagnosticul 65
1.17. Tratamentul intoxicaţiilor în general 65
1.17.1 Antidoturi generale şi specifice utilizate pentru neutralizarea substanţelor toxice 65
1.17.1.1. Administrarea de antidoturi înainte de absorbţie 65
1.17.1.2. Administrarea de antidoturi după absorbţie 75
1.17.2. Antagonizarea farmacodinamică a toxicelor 82
1.17.3. Tratamentul simptomatic 84
1.17.4. Mijloace terapeutice care favorizează eliminarea toxicelor din organism 85
1.18. Profilaxia generală a intoxicaţiilor (E. ŞUŢEANU) 88

Cap. 2. Intoxicaţiile cu plante (E. ŞUŢEANU) 90

2.1. Generalităţi asupra intoxicaţiilor cu plante 90
2.2. Lista plantelor din ţara noastră şi a principiilor toxice pe care le conţin 91
2.3. Intoxicaţii cu diverse principii toxice conţinute în plante 95
2.3.1. Intoxicaţii cu alcaloizi 95
2.3.2. Intoxicaţii cu glucozizi 100
2.3.2.1. Digitala şi strofantoglucozizii 100
2.3.2.2. Saponinele (sapotoxinele) 101
2.3.2.3. Glucozizii cianogenetici 102
2.3.2.4. Tioglucozizii 103
2.3.2.5. Glucoalcaloizii (Solanina) 105

Scanned with OKEN Scanner

2.3.3. Toxalbuminele 106
2.3.4. Uleiuri eterice 107
2.3.5. Nitrații din plante (v. 5.1. Intoxicațiile cu îngrășăminte azotoase) 108
2.3.6. Estrogeni și alte principii sexual active 108
2.3.7. Compuși cumarinici 109
2.3.8. Compuși oxalici 110
2.3.9. Intoxicații cu principii toxice multiple 110
2.3.10. Intoxicații provocate de alge 111

Cap. 3. **Intoxicații provocate de nutreturi minerale, substanțe azotate neproteice și aditivi alimentari** (S. GHERGARIU) 113

3.1. Intoxicația cu sare 113
3.1.1. Intoxicația cu sare la bovine 114
3.1.2. Intoxicația cu sare la porcine 115
3.1.3. Intoxicația cu sare la păsări 116
3.1.4. Intoxicația cu sare la animale de blană 117
3.2. Intoxicația cu uree 117
3.3. Tulburări provocate de antibiotice utilizate ca biostimulatori 121
3.4. Intoxicația cu cupru 122
3.5. Intoxicația cu compuși organici ai arsenului 125

Cap. 4. **Intoxicații cu pesticide** (O. POPESCU) 127

4.1. Intoxicația cu insecticide 127
4.1.1. Intoxicația cu insecticide organoclorurate 127
4.1.2. Intoxicația cu insecticide organofosforice și derivați carbamați ... 141
4.1.3. Intoxicația cu nicotină 154
4.2. Intoxicația cu fungicide 155
4.2.1. Intoxicația cu ditiocarbamați 156
4.2.2. Intoxicația cu pentaclorofenoli 158
4.2.3. Intoxicația cu dinitrofenoli 158
4.2.4. Intoxicația cu sulf 159
4.3. Intoxicația cu erbicide 160
4.3.1. Intoxicația cu erbicide arsenicale (v. 6.2.5. Intoxicația cu arsenic) 160
4.3.2. Intoxicația cu clorați ($KClO_4$, $NaClO_4$) 160
4.3.3. Intoxicația cu clorfenoxiderivații acizilor grași și cu acizii alifatici cloruraţi 161
4.3.4. Intoxicația cu amide 164
4.3.5. Intoxicația cu compușii de uree substituiți 164
4.3.6. Intoxicația cu ditiocarbamați 165
4.3.7. Intoxicația cu derivații acidului benzoic 165
4.3.8. Intoxicația cu derivații dipiridilici 165
4.3.9. Intoxicația cu triazine 166
4.4. Intoxicația cu raticide 166
4.4.1. Intoxicația cu ANTU (alfa-naftiltiouree) 166
4.4.2. Intoxicația cu fluoracetat și fluoracetamidă 168
4.4.3. Intoxicația cu stricnină 170
4.4.4. Intoxicația cu substanțe cumarinice (warfarina și alte raticide anticoagulante) 172
4.4.5. Intoxicația cu săruri de thaliu 175

Scanned with OKEN Scanner

4.4.6. Intoxicația cu derivații de fosfor 177
4.5. Intoxicația cu moluscide 180
4.5.1. Intoxicația cu metacetaldehidă 180

Cap. 5. **Intoxicații provocate de îngrășăminte chimice** (S. GHERGARIU) 182

5.1. Intoxicații cu îngrășăminte azotoase 182
5.2. Intoxicații provocate de îngrășămintele fosfatice 187
5.3. Intoxicații provocate de îngrășăminte potasice și de alte îngrășăminte chimice 189

Cap. 6. **Poluarea industrială** (E. ȘUȚEANU) 190

6.1. Poluarea industrială a apei 191
6.1.1. Fluorul 192
6.1.2. Sulfații și sulfiții 192
6.1.3. Cuprul și zincul 193
6.1.4. Cromul 193
6.1.5. Plumbul 193
6.1.6. Compușii acidului cianhidric 193
6.1.7. Fenolii 194
6.1.8. Deșeurile de la industria petrolieră, uleiurile minerale, amoniacul, nitrații, nitriții 194
6.1.9. Pesticidele 194
6.2. Poluarea industrială a atmosferei și implicațiile acesteia la animale ... 195
6.2.1. Intoxicații cu fluor 195
6.2.2. Intoxicația cu plumb 200
6.2.3. Intoxicația cu mercur 203
6.2.4. Intoxicația cu molibden 205
6.2.5. Intoxicația cu arsenic 206
6.2.6. Intoxicația cu seleniu 210
6.2.7. Intoxicația cu zinc 212
6.3. Poluarea radioactivă a mediului ambiant. Tulburări produse de substanțele radioactive la animale 214

Cap. 7. **Intoxicații cu toxine de origine animală** (S. GHERGARIU) 218

Cap. 8. **Micotoxicozele** (S. GHERGARIU) 220

8.1. Noțiuni generale 220
8.1.1. Factorii răspunzători de dezvoltarea miceților și producerea de micotoxine 221
8.1.3. Măsurile profilactice și curative în caz de micotoxicoze 223
8.1.2. Diagnosticul de micotoxicoză 223
8.2. Ergotismul 225
8.3. Clavicepstoxicoza 227
8.4. Îmbolnăviri provocate de tăciuni, mălură și rugini 228
8.5. Micotoxicoze provocate de aspergili 228
8.5.1. Aflatoxicozele 229
8.5.2. Ochratoxicoza 237
8.5.3. Clavacitoxicoza 240
8.5.4. Sterigmatocistinotoxicoza 241

Scanned with OKEN Scanner

8.6. Micotoxicoze provocate de *fusarii* 241
8.6.1. Micotoxicoze legate de *Fusarium tricinctum* 243
8.6.1.1. Aleucia toxică alimentară 243
8.6.1.2. Intoxicaţia cu butenolid (BT) 244
8.6.1.3. Intoxicaţia cu micotoxina T_2 245
8.6.2. Micotoxicoze legate de *Fusarium roseum*. Fuzariotoxicozele estrogenice 246
8.6.3. Micotoxicoze legate de *Fusarium moniliforme* 248
8.7. Stahibotriotoxicoza 249
8.8. Micotoxicoze provocate de *penicilii* 251
8.8.1. Rubratoxicozele 252
8.8.2. Micotoxicoze cu substanţe tremorgenice produse de *penicilii* ... 253
8.8.3. Nefropatia micotoxică 254
8.8.4. Alte micotoxicoze legate de *penicilii* 255
8.9. Eczema facială 255
8.10. Intoxicaţia cu slaframină 256
8.11. Lupinoza micotoxică 258
8.12. Micotoxicoze produse de mai mulţi miceţi 259
8.12.1. Pneumonia atipică interstiţială a bovinelor şi micotoxinele ... 259
8.12.2. Sindromul „porumbului mucegăit“ la porcine 260
8.12.3. „Sindromul hemoragic“ al păsărilor 260

Scanned with OKEN Scanner

Cap. 1. TOXICOLOGIA GENERALĂ

1.1. DEFINIȚIE ȘI NOȚIUNI GENERALE

Toxicologia este studiul substanțelor toxice, iar în sens mai larg și al intoxicațiilor incluzînd cauzele și mecanismul de acțiune ale toxicelor în organism, efectele clinice, morfopatologice, precum și mijloacele de prevenire și combatere a intoxicațiilor. Legat de diagnosticul intoxicațiilor, un rol important îl au analizele calitative și cantitative ale substanțelor toxice, efectuate prin mijloace de laborator.

Toxicologia ca știință și disciplină de învățămînt a apărut inițial sub forma unei ramuri auxiliare a medicinei judiciare și avea rolul de a sprijini în justiție dovedirea unor crime prin otrăvire la om. Ulterior ea a devenit independentă, pe măsură ce s-au acumulat noi cunoștințe asupra substanțelor toxice și a metodelor de determinare a acestora. În zilele noastre, toxicologia dispune deja de numeroase ramuri proprii, care reprezintă auxiliare prețioase pentru farmacologie, agricultură, industrie, igiena alimentară, strategia militară și, mai recent, în domeniul radioactivității.

Importanța toxicologiei este relevată de R. Farbre care arată că „este o știință socială binefăcătoare, care permite să se asigure protecția oamenilor (și a animalelor) împotriva pericolelor de intoxicare la care se pot expune".

Toxic. Termenul acesta după majoritatea autorilor, provine din cuvîntul grec „toxikon" care înseamnă otravă. Acesta la rîndul său, după cum arată Dioscoride (medic și botanist grec care a trăit în Asia Mică în secolul I e.n.), în lucrarea sa „Despre mijloacele de vindecare", derivă de la cuvîntul toxon care înseamnă arc, cu referire probabil la săgețile otrăvite aruncate cu ajutorul arcului. După alți autori, termenul provine de la cuvîntul latin „taxicus" (veninos, otrăvitor), derivat din numele plantei *Taxus baccata* (tisa) un conifer al cărui frunze și fructe conțin taxina, un alcaloid ce a provocat moartea a numeroși copii care le-au ingerat accidental.

Cuvîntul românesc — otravă — este de origine slavă. El provine de la slavonescul „otraviti", care semnifică ceva ce produce amărăciune, mîhnire profundă.

Intoxicația este o entitate morbidă produsă sub acțiunea unei substanțe organice sau anorganice, de origine vegetală, minerală sau sintetică, ce provoacă tulburări profunde ale metabolismului celular și are ca rezultat îmbolnăvirea organismului, uneori chiar cu sfîrșit letal.

În funcție de rapiditatea evoluției sînt cunoscute intoxicații *supraacute, acute, subacute* și *cronice*. Ultimele sînt de obicei rezultatul unor contacte îndelungate ale organismului cu cantități mici și repetate de substanță toxică.

Scanned with OKEN Scanner

Toxicul este o substanță anorganică sau organică cu o puternică activitate nocivă asupra organismului și care în cantități relativ mici este capabil să producă tulburări grave la nivelul acestuia.

Toxină. Noțiunea se referă de obicei la o substanță organică avînd în general structură proteică, produsă de organisme vegetale sau animale și care este capabilă să inducă fenomene de intoxicație. Astfel, numeroase bacterii, ciuperci, helminți etc. produc toxine capabile să provoace îmbolnăviri grave. Numai o parte din aceste toxine interesează toxicologia. Bolile produse de toxinele bacteriene cum sînt tetanosul (produs de toxina bacilului tetanic), botulismul (toxiinfecție alimentară provocată de toxina bacilului botulinic) și altele, fac obiectul bolilor infecțioase. Cele care apar sub acțiunea toxinelor eliberate de diverși helminți (ascarizi, oxiuri) sînt tratate în cadrul bolilor parazitare. În schimb, o serie de entități morbide determinate de toxinele produse de miceți, numite *micotoxine*, sînt de domeniul toxicologiei.

Toxicoze. Ele reprezintă stări clinice ale intoxicațiilor produse sub acțiunea toxinelor. Termenul a fost însă lărgit, fiind folosit și ca sinonim cu „intoxicațiile".

Toxicologia se ocupă numai cu toxicele și toxinele exogene. O serie de îmbolnăviri ce apar în organismul animal sub acțiunea unor substanțe rezultate din metabolismul propriu, cunoscute sub denumirea de autointoxicații (icterul, cetoza, uremia) fac parte din domeniul patologiei medicale.

În abordarea toxicologiei trebuie distinse două secțiuni mari : *toxicologia generală*, care se referă la acțiunea generală a substanțelor toxice și *toxicologia specială* incluzînd descrierea fiecărei intoxicații în parte.

Legat de partea generală trebuie clarificate și noțiunile de aliment, medicament și toxic. Într-adevăr cînd se ia în considerare acțiunea unor grupuri de substanțe asupra organismului există tendința de a le împărți în alimente, medicamente și toxice. Este însă dificil de a se stabili limite precise între acestea întrucît uneori aceeași substanță în funcție de doză, poate îndeplini condițiile oricăreia dintre cele trei grupe. Macro- și microelementele necesare organismului, cum ar fi calciul, fosforul, magneziul, fierul, cuprul, cobaltul, iodul, sînt numai cîteva din substanțele cu aceste calități. Arsenul poate reprezenta un exemplu elocvent al gradației cantitative între cele trei grupe : în cantități foarte mici este un element necesar organismului ; în cantități mici este un medicament foarte apreciat în grupa roburantelor (fără să mai amintim de folosirea sa ca și chimioterapic) ; dozele mai mari produc efecte toxice marcante, compușii de arsen fiind considerați dintre otrăvurile cele mai puternice. Tot așa vitaminele sînt adesea folosite sub formă de medicamente. Supradozarea lor duce la hipervitaminoze care pot evolua cu sfîrșit letal. Chiar și apa de băut în ultimă instanță poate reprezenta un toxic, cunoscut fiind că în cantități mari provoacă uneori fenomene de hemoliză la viței.

Nu toate substanțele îndeplinesc însă condițiile necesare pentru a fi considerate alimente, medicamente și toxice, dar este cert că aproape toate alimentele, în anumite condiții calitative și cantitative, pot produce boli de nutriție și toxicoze. Majoritatea medicamentelor sînt compuși toxici cu acțiune selectivă, care își exercită efectul terapeutic intoxicînd unii agenți

Scanned with OKEN Scanner

infecțioși și parazitari, sau producînd inhibarea selectivă a unor sisteme enzimatice, membrane subcelulare sau a unui substrat endogen (P a r k e, 1974).

1.2. CLASIFICAREA SUBSTANȚELOR TOXICE

Încercările de a realiza o clasificare a substanțelor toxice care să satisfacă din toate punctele de vedere nu au dat rezultat pînă în prezent. Dintre criteriile mai importante pe baza cărora s-au realizat unele clasificări se pot aminti : efectele produse în organism ; natura fizică sau chimică a toxicului ; originea substanței toxice ; proveniența și tipul de utilizare al produsului toxic.

Efectele produse în organism au stat la baza clasificării propuse de S t r a s s m a n (1954) distingîndu-se :

Toxice care produc moartea prin anoxie. Acestea se subîmpart în :

— toxice care cauzează anoxia prin combinare cu hemoglobina sau prin transformarea acesteia într-un compus lipsit de capacitate de a transporta oxigen (oxid de carbon, nitrați, clorați, anilină, nitrobenzen) ;

— toxice care blochează enzimele respirației celulare (de exemplu cianurile) ;

— toxice care distrug organele hemato-formatoare (ca exemplu substanțele radioactive).

Toxice corosive a căror acțiune se exercită la nivelul suprafețelor de contact și asupra organelor de excreție. Ele cuprind : gazele iritante ; substanțele alcaline caustice ; acizi corosivi organici și anorganici ; metalele grele (acțiunea toxică generală a acestora depășește cu mult în importanță acțiunea locală).

Toxice protoplasmatice și parenchimatoase. Acestea acționează asupra celulelor și capilarelor, dar sînt capabile, de asemenea, de a provoca efecte iritante locale, cu importanță mai mică. Ele produc degenerescența grasă a unor organe și tendință spre hemoragii. Ca exemplu pot fi amintite fosforul și tetraclorura de carbon.

Toxice cu o acțiune selectivă asupra sistemului nervos. Sînt reprezentate de narcotice, hipnotice, anestezice, unii alcaloizi și glucozizi. Cîteva dintre aceste substanțe exercită și o acțiune anoxică, provocînd moartea prin paralizia centrului respirator sau a celor vasomotori bulbari. O serie de substanțe exercită o acțiune toxică directă asupra sistemului nervos.

Natura fizică sau chimică a toxicului poate sta la baza unei clasificări relativ simple :

Toxice anorganice : metale, metaloizi, acizi minerali și alcalii.

Toxice organice : hidrocarburi și derivați, alcooli, fenoli, acizi organici și esteri, pesticide organice, micotoxine.

Alcaloizi

Substanțe organice nealcaloidice, ca glucozizi, compuși cianogenetici, saponine, fitotoxine etc.

Originea substanței toxice permite clasificarea toxicelor în : toxice de origine minerală ; toxice de origine vegetală ; toxice de origine animală și toxice sintetice.

Scanned with OKEN Scanner

Proveniența și domeniul de utilizare al toxicului stă la baza celor mai moderne clasificări și anume : pesticide ; îngrășăminte chimice ; poluanți industriali ; medicamente ; furaje cu micotoxine ; plante toxice și toxine animale.

1.3. ETIOLOGIA INTOXICAȚIILOR

Intoxicațiile pot fi *accidentale* sau *provocate*. Cele accidentale pot apare în condiții naturale sau în condiții create de om.

Intoxicațiile în condiții naturale apar sub acțiunea substanțelor toxice care se găsesc în mod obișnuit în natură, fără ca omul să fi contribuit la răspîndirea lor. Între acestea se pot menționa intoxicațiile cu minerale din natură, cu plante toxice și cu veninuri animale. Dacă pînă acum cîteva decenii aceste intoxicații au avut ponderea majoră în medicina veterinară, importanța lor a scăzut simțitor în ultimul timp.

Toxicele minerale întîlnite în natură pot fi ingerate direct prin apa de băut sau indirect prin plantele în care se acumulează. Fluorurile, nitrații, sărurile de fier și numeroase alte substanțe se găsesc dizolvate în apă, de unde pot fi preluate de animale prin adăpat, provocînd intoxicații subacute sau cronice. Plantele de pe anumite soluri pot conține cantități mari de compuși toxici ca de exemplu seleniu, cupru, molibden, rezultînd intoxicații de obicei cronice.

Plantele toxice, prin conținutul lor în alcaloizi, glucozizi, saponine, uleiuri eterice sau alți compuși, sînt capabile de a produce îmbolnăviri grave la animale. Incidența intoxicațiilor cu plante toxice este mai mare la animalele tinere, la începutul pășunatului și în perioadele de secetă.

Veninurile animale provin din înțepăturile unor insecte sau din mușcăturile de șerpi. Atacurile de simulide pot produce pagube foarte mari prin mortalitatea ridicată la animale. Invazia de musca columbacă de la noi din țară din anii 1923—1924 a dus la pierderea a peste 10 000 taurine și a numeroase alte animale (Rîpeanu și Gavrilă, 1964). Bondarii, viespile, păianjenii și o serie de alte insecte veninoase pot produce de asemenea îmbolnăviri cu caracter toxic.

Intoxicațiile în condiții create de om reprezintă astăzi forma majoră pentru medicina veterinară. Pot fi incluse aici poluarea industrială, pesticidele, îngrășămintele chimice, medicamentele, aditivii furajeri, rezidiile menajere, furajele, apa și aerul în condiții de contaminare cu substanțele toxice.

Poluarea industrială poate declanșa pagube importante la animale în zonele din jurul unor fabrici care produc sau elimină compuși toxici. Noua legislație în vigoare la noi în țară reglementează și interzice poluarea industrială, reducînd riscurile acestui gen de intoxicații.

Pesticidele reprezintă substanțele toxice care produc cele mai importante pierderi la animale. Compușii organo-fosforici dau intoxicații acute cu mortalitate ridicată. Compușii organo-clorurați, carbamici, raticidele, erbicidele și alte grupuri de substanțe, produc intoxicații acute și cronice care se resimt în economia animală.

Îngrășămintele chimice dau naștere la intoxicații directe și mai ales la intoxicații indirecte, prin plantele care acumulează nitrați și nitriți.

Medicamentele pot produce pagube mai ales în cazul tratamentelor în masă (antiparazitare, chimioterapice, roburante).

Scanned with OKEN Scanner

Aditivii furajeri și în special compușii azotați neproteici (ureea, biuretul) sînt cauze frecvente de intoxicații.

Micotoxinele apar în special la furajele din soiurile hibride și în condiții defectuoase de recoltare și conservare. Ele pot produce pagube economice însemnate.

Furajele, apa de băut și aerul din adăposturi pot fi contaminate în mod accidental cu numeroase substanțe toxice, avînd ca rezultat pierderi în efectivele de animale.

Intoxicațiile intenționate au la bază acte de dușmănie sau răzbunare. Ele sînt mai puțin frecvente în medicina veterinară.

1.4. FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ TOXICITATEA

Acești factori influențează acțiunea toxică a substanțelor, putîndu-se împărți în două mari categorii : factori de toxicitate legați de substanță ; factori de toxicitate legați de animal.

Factorii de toxicitate legați de substanță. Diversitatea mare de substanțe toxice, cantitățile și forma în care acționează asupra organismului creează variații importante de toxicitate. Dintre factorii de toxicitate legați de substanță se pot aminti : originea toxicului, starea de agregare, solubilitatea, solventul, concentrația, starea de ionizare, natura chimică, doza și asocierile.

Originea toxicului. Poate fi vegetală, minerală sau industrială. La acestea se adaugă toxicele de natură animală avînd însă o importanță mai redusă.

Toxicele vegetale se găsesc concentrate în anumite părți ale plantei, cel mai frecvent în semințe și rădăcini dar și în celelalte porțiuni, în funcție de tipul de plantă. Nivelurile toxicului depind de stadiul vegetației și de o serie de factori geoclimatici. Astfel, plantele care acumulează glucozizi cianogenetici prezintă variații importante de concentrație în funcție de factorii amintiți.

Uscarea și conservarea pot duce la pierderea toxicității unor plante (de exemplu *Ranunculaceae)* sau aceasta se păstrează în continuare. Consumarea porumbului spre faza de lapte ceară prin pășunat dă accidente toxice în raport cu cel consumat la grajd (A. G h e r d a n și colab., 1970).

Starea de agregare și mărimea particulelor toxicului. Reprezintă factori importanți de toxicitate. Acidul arsenios sub formă de cristale mari este mult mai puțin toxic decît cel sub formă de pulbere fină. Sulful micronizat dă intoxicații mai frecvente, comparativ cu cel precipitat sau sublimat.

Toxicele gazoase se absorb foarte rapid pe cale respiratorie, gravitatea intoxicației fiind maximă pe această cale.

Solubilitatea. Este una din condițiile de toxicitate. Substanțele solide, deci care nu se solubilizează fie în apă fie în lipide, nu se absorb, fiind lipsite de nocivitate. Raportul între liposolubilitate și hidrosolubilitate (coeficientul de partaj) influențează absorbția și difuziunea prin membrane determinînd toxicitate.

Fluorura de sodiu nu se solubilizează în apă decît la proporție de 1/26, motiv pentru care nu se absoarbe și se folosește ca antihelmintic în ascari-

dioză la porc. Dacă administrarea se face împreună cu apa sau nu se respectă o dietă anhidră, substanța este un toxic puternic.

4 - *Solventul.* Poate avea o acțiune toxică proprie sau să mărească toxicitatea prin favorizarea absorbției. Administrarea de lapte integral sau purgative uleioase în intoxicațiile cu fosfor, organo-clorurate, organo-fosforice, santonină și alte substanțe liposolubile, favorizează intoxicația.

Toxicitate proprie a solventului este un factor care nu trebuie neglijat. Numeroase substanțe pesticide se comercializează solubilizate în solvenți toxici (benzen, toluen).

5 - *Concentrația.* Are o importanță deosebită pentru substanțele gazoase și o importanță relativă pentru cele lichide. Concentrația unui gaz toxic în atmosfera inhalată de animal este factor decisiv al intoxicației. Astfel, bioxidul de carbon este toxic numai cînd depășește o anumită concentrație. Clorul devine toxic la concentrația de 0,15 mg/l, iar la 0,6 mg/l are acțiune letală rapidă.

În ce privesc soluțiile, acțiunea iritantă și caustică este legată de concentrația acestora în substanță activă. Toxicitatea este direct proporțională cu concentrația soluției.

6 - *Starea de ionizare.* Este cunoscut faptul că acizii slabi și bazele slabe, care ionizează parțial în tubul digestiv, se absorb sub forma neionizată. Forma ionizată a substanțelor nu se absoarbe decît foarte puțin sau deloc. Astfel, în rumen, amoniacul ionizat nu prezintă pericol de intoxicație, în schimb componenta neionizată se absoarbe și declanșează efectul toxic. Gradul de ionizare depinde de pKa al substanței și *p*H-ul mediului.

7 - *Natura chimică.* Poate afecta acțiunea compusului. De exemplu fosforul alb este foarte toxic, în timp ce forma sa alotropă fosforul roșu, este în general lipsit de toxicitate. Arsenul trivalent este mult mai toxic decît derivații de arsen pentavalent. Carbonatul de bariu este foarte toxic în timp ce sulfatul de bariu este inofensiv. Clorura mercuroasă (calomelul) este un medicament cu toxicitate redusă în timp ce clorura mercurică (sublimatul corosiv) este unul dintre toxicele foarte puternice.

8 - *Masa atomică și moleculară.* Aceasta se pare că influențează toxicitatea unor compuși ; toxicitatea crește proporțional cu masa atomică sau moleculară, după cum se poate observa în tabelul 1 (după Derivaux și Liegeois, 1962).

Tabelul 1

Toxicitatea comparativă a alcoolilor

Formula	Masa moleculară	Doza toxică (g/kg)
Alcool metilic (CH_3-OH)	32	15
Alcool etilic (CH_3-CH_2-OH)	46	10
Alcool propilic ($CH_3-CH_2-CH_2-OH$)	60	2
Alcool butilic ($CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-OH$)	74	1
Alcool amilic ($CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-OH$)	88	0,5

9 - *Structura chimică a compușilor organici.* Ea influențează toxicitatea acestora. Există o corelație între structura chimică și toxicitate, dar aceasta nu poate fi aplicată în toate cazurile. Ca exemplu, se poate arăta că în ge-

Scanned with OKEN Scanner

neral compușii levogiri sînt mai activi și mai toxici decît izomerii dextrogiri. Derivații oxigenați ai fosfotionaților sînt mai toxici. Astfel, paraoxonul are o toxicitate mai ridicată decît parationul. Izomerul gama al hexaclorciclohexanului (H. C. H.) este mult mai toxic decît ceilalți izomeri.

Doza. Este unul din cei mai importanți factori de toxicitate. Substanțele devin toxice numai în momentul în care se depășește o anumită cantitate și aceasta este diferită în funcție de substanță. Există o serie de criterii de stabilire a dozelor.

a — Doza maximă tolerată (DMT) este cantitatea cea mai mare de substanță care este suportată de organism fără să apară fenomene toxice.

b — Concentrația maximă tolerată (CMT) este cantitatea maximă de toxic exprimată în miligrame, grame sau mililitri per metru cub de aer, care este tolerată de animale fără manifestări de intoxicație. Mai este cunoscută uneori și sub denumirea de — maximum allowable concentration (MAC).

c — Doza toxică 50 (DT_{50}) reprezintă cantitatea de substanță care produce fenomene de intoxicație la 50 din 100 animale de experiență. Se folosesc în acest scop șoareci și șobolani de laborator pe care se testează toxicitatea.

d — Doza toxică 100 (DT_{100}) este cantitatea de substanță la care toate animalele de experiență prezintă fenomene de intoxicație acută.

e — DT_{75} și DT_{25} sînt noțiuni folosite mai rar.

f — Doza letală 50 (DL_{50}) exprimă cantitatea de toxic care produce efecte letale la 50 din 100 animale de experiență. Se iau în considerație, în general, intervalele de 24 și 48 ore la care mor animalele. Administrarea toxicului se face de obicei pe cale orală, dar se pot folosi și căile parenterale (s. c., i. m., i. v. și i. p.). În aceste cazuri se specifică modul de administrare.

g — Doza letală 50/30 ($DL_{50/30}$) exprimă efectul toxic cu sfîrșit letal în proporție de 50%, în perioadă de 30 zile, pentru radiațiile ionizante.

h — Doza letală 100 (DL_{100}) este cantitatea de substanță care produce moartea tuturor animalelor folosite în experiment acut de toxicitate. Substanțele rodenticide se exprimă totdeauna în acest mod.

i — DL_{75} și DL_{25} sînt folosite rar.

j — Dozis letalis certa (DLC) este cantitatea de toxic care produce moartea animalelor în toate situațiile.

l — Concentrația letală 50 (CL_{50}) exprimă doza de substanță toxică în mg/m^3 aer care produce moartea a 50% din animalele de experiență în decurs de 4 ore.

k — Concentrația letală 100 (CL_{100}) reprezintă cantitatea minimă de toxic care, în aerul respirat de animale de experiență, produce moartea acestora în proporție de 100%.

Cantitățile mici se pot exprima în ppm (tab. 2).

Între substanțele care exercită efecte toxice există diferențe mari în ce privește doza : unele produc moartea în cantități de miligrame sau chiar fracțiuni de miligrame pe kg greutate, altele necesită cantități mai mari pentru a produce acest efect. Hodge și Sterner au clasificat substanțele după grade de toxicitate exprimate la DL_{50} mg/kg, în administrare orală la șobolani (tab. 3).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2

Relaţiile dintre ppm, procente şi unităţi ponderale

p p m*	Unităţi ponderale	Procente
0,001 ppm = 1 ppb **	1 µg/kg	0,0000001 %
0,01 ppm = 10 ppb	10 µg/kg	0,000001 %
0,1 ppm = 100 ppb	100 µg/kg	0,00001 %
1 ppm = 1 000 ppb	1 mg/kg	0,0001 %
10 ppm	10 mg/kg	0,001 %
100 ppm	100 mg/kg	0,01 %
1 000 ppm	1 g/kg	0,1 %
10 000 ppm	10 g/kg	1 %

* p p m = pars per milion
** p p b = pars per bilion

Tabelul 3

Clasificarea substanţelor în funcţie de toxicitate

Categoria substanţelor	DL_{50} per os la şoboian	Exemple
Extrem de toxice	sub 1 mg/kg	Alcaloizi
Foarte toxice	1—50 mg/kg	Paration metil-paration TEPP, Timet, DNOC, As_2O_3
Moderat toxice	50—500 mg/kg	Organo-clorurate, săruri ale metalelor grele
Slab toxice	500—5 000 mg/kg	Triclorfon, clorthion, îngrăşăminte chimice
Practic netoxice	5 000—15 000 mg/kg	Aditivi furajeri
Relativ lipsite de nocivitate	peste 15 000 mg/kg	Subst. greu absorbabile

Doza variază în funcţie de specia animalului, de greutatea corporală, vîrstă si o serie de alte criterii. Toxicitatea comparativă la animalele adulte se prezintă astfel :

Taurine	12—15	Suine	2—5
Cabaline . . .	10	Cîine (talie mare) .	1
Ovine, caprine .	5	Pisică	0,5

La animalele tinere doza toxică scade la 1/8—1/4 din doza adultului (I o a n i d, 1965).

Scanned with OKEN Scanner

Asocierile. Ele pot duce la creşterea sau scăderea toxicităţii, realizînd efecte sinergice sau antagonice.

a — Asocierile sinergice cresc toxicitatea, fie prin însumarea sau potenţarea efectelor, fie prin favorizarea absorbţiei. În primul caz putem exemplifica administrarea substanţelor parasimpaticomimetice în intoxicaţiile cu compuşi organo-fosforici. Tetraclorura de carbon este mai toxică în cazul unei alimentaţii sărace în calciu. Absorbţia fosforului, organo-cloruratelor, organo-fosforicelor este favorizată de o alimentaţie bogată în lipide. Asocierea santoninei sau a preparatelor de ferigă masculă cu purgative uleioase duce la absorbţia acestora şi producerea de intoxicaţii.

b — Asocierile antagonice diminuează toxicitatea prin efecte contrare de ordin fizic, chimic sau farmacodinamic. Pe aceste criterii se bazează antidotismul. Cărbunele, bentonita şi alte substanţe adsorbante reţin pe suprafaţa lor compuşii toxici. Prezenţa substanţelor tanice în tubul digestiv duce la precipitarea alcaloizilor. Compuşii toxici cu acţiune colinergică sînt antagonizaţi de atropină. Cuprul şi molibdenul reprezintă o asociere antagonică.

— **Factori de toxicitate legaţi de animal.** Dintre aceştia se pot enumera : specia, rasa, vîrsta, greutatea corporală, sexul, gradul de plenitudine al tubului digestiv, regimul alimentar, starea de întreţinere, starea de sănătate, predispoziţiile şi sensibilitatea individuală.

— *Specia* animalului influenţează în mare măsură toxicitatea diverselor substanţe. Ca regulă generală, se poate spune că evoluţia filogenetică este un factor important privind sensibilitatea la intoxicaţii. Cu cît un animal este situat mai sus pe scara filogenetică, sensibilitatea sa este mai mare. Omul este mult mai sensibil decît animalele, dozele toxice fiind corespunzător mai reduse. În general, se consideră că doza toxică la om este echivalentă cu cea a unui cîine de 20 kg.

Substanţele toxice acţionează în mod diferit în funcţie de specie. Morfina are acţiune deprimantă la cal şi la cîine, în schimb provoacă excitaţii puternice la pisică, excitaţii rabiforme şi o stare de beţie la bovine ; la broască produce stare tetaniformă iar la şoarece excitaţii medulare cu contracţia cozii (fenomenul Straub).

— Atropina este toxică chiar şi în doze foarte mici la om ; este toxică în doze mici la toate speciile de animale exceptînd iepurele şi în oarecare măsură capra, porcul, pisica şi şobolanul. Rezistenţa mare a iepurelui se datoreşte prezenţei abundente în sînge a enzimei atropinesteraza care hidrolizează atropina. Această enzimă se găseşte în cantităţi mici şi în sîngele altor specii de animale. De asemenea, la pisică, iepure şi şobolan ficatul poate inactiva cantităţi importante de atropină şi scopolamină. Tetraclorura de carbon reduce capacitatea de detoxifiere hepatică agravînd intoxicaţiile.

Oile pot îngera aproape fără pericol brîndușă de toamnă *(Colchicum autumnale)* iar caprele sînt mult mai rezistente decît alte specii la frunzele de tutun şi nicotină. Porcii pot consuma fără pericol unele ciuperci toxice iar curcile sînt rezistente la cantaride. Feriga *Pteridium aquilinum* produce intoxicaţii mult mai grave la cal decît la vacă sau oaie. Tiaminaza prezentă în plantă distruge vitamina B_1, esenţială pentru cal şi şobolan. La rumegătoare această vitamină se sintetizează în rumen.

— Fenotiazina este de zece ori mai toxică la cabaline decît la păsări. În general păsările sînt mai rezistente la toxice decît mamiferele dar nu

Scanned with OKEN Scanner

pentru toate substanţele. Clorura de sodiu este mult mai toxică la păsări şi la suine decît în cazul altor specii.

Sensibilitatea la cupru a rumegătoarelor în general şi a ovinelor în special este mult mai mare decît la alte specii. La suine administrarea zilnică de 250 ppm în hrană are acţiune stimulatoare asupra sporului de greutate, în timp ce la ovine şi bovine, depăşirea a 10 ppm duce la intoxicaţie cumulativă (S. Ghergariu, 1973).

Ierbivorele şi mai ales rumegătoarele, sînt sensibile faţă de sărurile metalelor grele. Bovinele se intoxică foarte uşor cu mercur, tetraclorură de carbon, cloroform şi ulei de croton. Cabalinele, la fel ca şi porumbelul sau şoarecele, sînt sensibile la glucozizii digitalici. Cîinele este sensibil faţă de atropină, mercur şi cantaridă, iar pisica faţă de fenol, benzol şi mercur. Păsările sînt foarte sensibile la toxicele gazoase.

Substanţele rodenticide au electivitate de specie faţă de rozătoare. Norboramidul este foarte toxic pentru şobolan şi nu produce în general efecte toxice la alte specii. *Scilla maritima* (ceapa de mare) este toxică pentru şobolan dar prezintă un pericol redus la celelalte animale, nefiind în general consumată de acestea.

2 — *Rasa* este un alt factor care influenţează toxicitatea. În general, rasele de animale mai rustice sînt mai rezistente la intoxicaţii decît cele perfecţionate. Totuşi sînt descrise numeroase cazuri în care rase perfecţionate prezintă o rezistenţă crescută la toxice. Astfel, oile merinos sînt mai rezistente la intoxicaţia cu cupru decît cele din alte rase. Cîinii de rasă Chow-Chow prezintă o toleranţă mai mare faţă de morfină şi barbiturice. Şobolanii cenuşii sînt mai sensibili la raticidul ANTU (alfa-naftil-tiouree) decît celelalte rase. Viţeii de rasă Friză, în vîrstă de trei luni, au murit la doze de trei ori mai mici (per kg greutate vie) de gosipol (din turte de bumbac) decît cei din rasa Jersey la aceeaşi vîrstă. Rezistenţa la atropină a iepurilor este legată de rasă. S-a constatat că anumite rase de iepuri posedă în sînge cantităţi mari de atropinesterază, în timp ce altele sînt lipsite de această enzimă.

3 — *Vîrsta* influenţează toxicitatea, prin faptul că animalele foarte tinere şi cele senile sînt mult mai sensibile la substanţele toxice, decît cele adulte. Tineretul în primele zile după naştere are o capacitate foarte redusă de fixare a toxicului la nivelul proteinelor plasmatice, precum şi un bagaj redus de enzime necesare procesului de detoxifiere. La rumegătoare, dezvoltarea rumenului creşte capacitatea de neutralizare a unor toxice, prin procesele care au loc în conţinutul ruminal. Astfel, doza letală de paration la viţei este de 1,5 mg/kg, în timp ce la bovinele adulte ea este de 60 mg/kg (Ceretto şi Cossedu, 1969).

4 — *Greutatea corporală* a animalelor poate reprezenta un factor care influenţează toxicitatea. În general animalele cu o masă corporală mare sînt mai sensibile la substanţa toxică. Claude Bernard arăta că „un iepure mic necesită pe kg greutate mai multă otravă pentru a muri, tot aşa cum necesită mai mult oxigen pentru a trăi". Această regulă nu se referă şi la toxicele gazoase sau volatile, cum ar fi CO, HCN, care se absorb foarte rapid pe cale pulmonară.

5 — *Sexul* marchează diferenţe de toxicitate prin acţiunea anumitor hormoni. Testosteronul se pare că este cel care conferă o rezistenţă crescută la unele toxice. Astfel, parationul şi EPN-ul sînt mai toxice la femele decît la masculi. Castrarea creşte sensibilitatea masculilor, iar administrarea

Scanned with OKEN Scanner

de testosteron la femele crește rezistența acestora. Schradanul și dimefoxul sînt în schimb ceva mai toxice la masculi.

Eliminarea prin lapte face ca la femelele în lactație doza toxică să fie mai ridicată. Prezența toxicului în lapte poate avea însă efecte nefaste asupra sugarilor, uneori chiar și asupra omului atunci cînd laptele se dă în consum. Diferențele de toxicitate în funcție de sex, obligă ca la stabilirea DL_{50} să se folosească în experiență un număr egal de masculi și femele.

— *Gradul de plenitudine al tubului digestiv* influențează toxicitatea, deoarece cu cît tubul digestiv este mai gol, toxicele se absorb mai ușor. Plenitudinea stomacului sau rumenului îngreunează mult absorbția. În plus, conținutul tubului digestiv poate modifica toxicitatea substanțelor prin fenomene fizice (adsorbție, solubilizare) sau chimice (neutralizare, precipitare). Alcaloizii sînt parțial precipitați în conținutul gastric sau ruminal al ierbivorelor sub acțiunea substanțelor tanice.

— *Regimul alimentar* poate favoriza solubilizarea unor toxice. Fosforul se absoarbe mult mai bine în prezența grăsimilor alimentare iar fluorura de sodiu în prezența apei. Un regim declorurat favorizează absorbția bromurilor. Regimul bogat în proteine și sărac în calciu favorizează intoxicațiile cu tetraclorură de carbon. Glucidele și factorii lipotropi (metionina, colina) cresc capacitatea detoxifiantă a ficatului.

— *Starea de întreținere* și *starea de sănătate* a animalelor reprezintă factori importanți în condiționarea intoxicațiilor. Animalele slabe, cahectice, marasmatice sînt foarte sensibile la substanțele toxice. Animalele tarate în urma unor boli, cele parazitate și cele cu leziuni organice, în special cardiace, hepatice și renale, sînt foarte puțin rezistente la intoxicații.

Predispozițiile individuale sînt legate de tipul de sistem nervos (exemplu, în intoxicațiile cu stricnină sau alți alcaloizi) sau de starea sistemului neuro-endocrin. Oboseala, distoniile neuro-vegetative, insuficiența renală, sînt tot atîția factori favorizanți în intoxicații. Pervertirea gustului face ca animalele să consume substanțele toxice pe care în mod obișnuit le evită.

— *Sensibilitatea* este în ultimă instanță tot un factor predispozant individual. Animalele pot prezenta o hipersensibilitate sau o hiposensibilitate la toxice. Fiecare din aceste stări poate fi congenitală sau cîștigată.

A) Hipersensibilitatea la substanțele toxice poate fi de două feluri :

— Idiosincrazia [1] este hipersensibilitatea congenitală. Ea poate apare sub formă de erupții cutanate după administrarea unor medicamente (sulfamide, antibiotice), cistită după aplicarea unei vezicători sau coriză în cazul folosirii iodurilor.

— Anafilaxia este hipersensibilitatea cîștigată și se datorește apariției unor anticorpi specifici față de o serie de compuși proteici. Unele substanțe neproteice cum ar fi arsenobenzenii, coloranții azoici, antipirina și chinina pot provoca fenomene de hipersensibilizare. Aceasta s-ar datora, se pare, combinării lor în organism cu fracțiuni proteice cărora le conferă proprietăți antigenice.

B) Hiposensibilitatea este o rezistență naturală sau cîștigată, față de substanțele toxice.

— Hiposensibilitatea naturală sau congenitală se referă la rezistența care poate fi întîlnită la unele animale, legată de specie, rasă, factori genetici și individuali.

[1] De la gr. *idios* = propriu ; *syncrasis* = constituție.

Scanned with OKEN Scanner

— Hiposensibilitatea cîştigată este o rezistenţă care se formează în timpul vieţii. Ea poate fi de trei feluri după următoarele mecanisme :

• Obişnuinţa este o stare de toleranţă care apare după administrări repetate de toxic. Obişnuinţa ce permite ingerarea unor cantităţi de substanţă care pentru animale similare reprezintă doze toxice sau letale poartă denumirea de *mitridatism*. Fenomenul este legat de formarea unei bariere de absorbţie la nivelul tubului digestiv, dar şi de creşterea capacităţii de detoxifiere a organismului.

• Filaxia reprezintă protecţia organismului faţă de un toxic realizată sub acţiunea altei substanţe. Astfel, sparteina este filactizantă faţă de veninul de viperă.

• Imunitatea se instituie faţă de toxicele cu proprietăţi antigenice cum ar fi ricina şi veninurile animale. Pe acest mecanism se bazează tratamentul curativ şi profilactic al otrăvirilor cu veninuri animale.

1.5. CĂILE DE PĂTRUNDERE ALE TOXICELOR ÎN ORGANISM

Sînt diverse căi de pătrundere, mai importante fiind calea digestivă, respiratorie, prin tegument şi mucoasele aparente. Nu trebuie neglijată însă nici posibilitatea accidentelor toxice în urma administrărilor parenterale de medicamente. Injectarea pe cale intravenoasă dă cele mai frecvente şi mai rapide accidente. Deşi absorbţia este ceva mai lentă, administrările intramusculare, subcutanate şi cele intraperitoneale reprezintă căi tot atît de sigure de intoxicaţii în cazul supradozărilor medicamentoase.

Căile artificiale reprezintă însă un procentaj redus din totalul intoxicaţiilor care se înregistrează. În marea lor majoritate, toxicele pătrund pe căile naturale.

Tubul digestiv reprezintă principala poartă de intrare a toxicelor în organism. Consumarea de furaje poluate cu diverse pesticide sau alte toxice şi de furaje care conţin substanţe sistemice, precum şi plante toxice, reprezintă cazurile cel mai frecvent întîlnite. Apa de băut poate constitui de asemenea, sursa a numeroase intoxicaţii.

Calea respiratorie urmează ca importanţă imediat după cea digestivă. Numeroase substanţe gazoase şi toxice volatile pătrund pe această cale. Pesticidele sînt inhalate adesea după stropiri şi pulverizări pe plantele furajere.

Tegumentul şi mucoasele aparente au o importanţă ceva mai redusă, dar tratamentele cu insecticide precum şi aşternutul poluat reprezintă adesea surse de intoxicaţie.

În condiţiile actuale de chimizare intensă, în special în agricultură, sursele de intoxicaţie sînt foarte numeroase şi variate. Poluarea chimică a furajelor şi a apei de băut reprezintă cea mai frecventă cauză a intoxicaţiilor. Îngrăşarea artificială masivă a terenurilor furajere, erbicidarea, folosirea insecticidelor şi fungicidelor sistemice, micotoxinele şi altele, transformă adesea plantele furajere în surse de intoxicaţii clinice sau subclinice. În aceste condiţii pătrunderea toxicului se poate face prin mai multe căi. Se consideră astăzi că majoritatea intoxicaţiilor se produc în urma pătrunderii concomitente a compuşilor toxici prin căi multiple. Astfel, dacă se ia ca exemplu un furaj pulverizat cu insecticide, se constată că animalul va ingera toxicul prin consumarea furajului, va inhala pe căile respiratorii o parte din pulberea de insecticid găsită pe furaj şi va absorbi

Scanned with OKEN Scanner

prin piele şi unele mucoase aparente, substanţa toxică ajunsă la nivelul aşternutului sau chiar din iesle.

Există desigur o predominanţă a unei căi de pătrundere şi aceasta este în funcţie de natura compusului toxic şi împrejurările în care se produce intoxicaţia. În cazul unor stropiri cu pesticide în prezenţa animalelor, calea respiratorie va fi cea principală, tegumentul şi apoi calea digestivă vor urma în ordinea importanţei. În cazul cînd furajul sau apa de băut sînt cele care conţin toxicul, calea principală de pătrundere este cea digestivă.

1.6. ABSORBŢIA SUBSTANŢELOR TOXICE

Absorbţia se poate face pe căile interne sau externe pe care substanţele toxice pătrund în organismul animal. Cea mai importantă absorbţie se realizează la nivelul tubului digestiv şi a mucoasei respiratorii, dar cea mai completă se produce în urma administrărilor parenterale.

Absorbţia în tubul digestiv. Are loc la nivelul tuturor tegumentelor, însă sediul principal al acestui proces este intestinul subţire.

Mucoasa bucală poate servi la absorbţie, dar timpul scurt de tranzit al alimentelor în cavitatea bucală limitează acest proces. Capacitatea de absorbţie a mucoasei bucale a fost demonstrată printr-o experienţă efectuată pe iepure traheotomizat la care i s-a aplicat pe limbă cianură de potasiu. Animalul a murit foarte rapid în urma absorbţiei toxicului la locul de administrare. O picătură de nicotină pusă pe mucoasa bucală a unui cîine provoacă efecte toxice (salivaţie, dispnee, convulsii) cu sfîrşit letal.

Se pot produce intoxicaţii prin absorbţia la nivelul mucoasei bucale, în cazul aplicării unor medicamente (colutorii, alte badijonări) sau cel mai frecvent în urma lingerii unor produse medicamentoase toxice aplicate extern.

Mucoasa esofagiană este practic fără importanţă pentru toxicologie. Diverticulul esofagian la pasăre, în anumite situaţii, sau obstrucţiile esofagiene prin corpi străini la alte specii, pot crea uneori condiţii favorabile pentru absorbţie.

Mucoasa ruminală şi a celorlalte prestomace reprezintă suprafeţe importante de absorbţie pentru o serie de toxice. Amoniacul rezultat prin descompunerea proteinelor, biuretului, ureei, nitraţilor şi altor azotaţi se absoarbe aproape în exclusivitate din rumen.

Mucoasa gastrică permite absorbţia dacă toxicul nu este eliminat prin vomitare. Dintre animalele domestice numai suinele şi carnivorele pot vomita cu uşurinţă.

Stomacul absoarbe în general mai lent. Într-o experienţă făcută la un cal la care s-a ligaturat pilorul şi s-a administrat stricnină, s-a observat că absorbţia a fost atît de lentă încît organismul a avut timp să metabolizeze şi să elimine toxicul înainte de a apare semnele clinice. Administrarea în soluţie alcoolică a grăbit absorbţia declanşînd clinic intoxicaţia.

Absorbţia în stomac depinde de coeficientul de disociere al substanţei toxice şi de *p*H-ul conţinutului gastric. La un *p*H puternic acid se absorb mai ales acizii slabi şi nu se absorb bazele tari. Cu cît substanţa se ionizează într-o proporţie mai mare, cu atît absorbţia este mai scăzută.

În conţinutul stomacal se produc o serie de modificări ale compuşilor toxici. Unele scad toxicitatea, altele în schimb produc creşterea acesteia.

Scanned with OKEN Scanner

Sărurile de Ag sînt precipitate de HCl. Clorura mercuroasă (Hg_2Cl_2) este parțial transformată în clorura mercurică ($HgCl_2$), iar cianurile în acid cianhidric. Alimentele din stomac ajută la neutralizarea toxicului. Astfel proteinele precipită sărurile metalelor grele. Conținutul gastric, în cazul stomacului plin, poate dilua și neutraliza toxicul pînă la limita de a-l face nevătămător. Stomacul gol absoarbe rapid toxicele, dar are și avantajul că în majoritatea cazurilor la suine și carnivore declanșează vomitarea. Astfel, rodenticidul ANTU nu produce intoxicații la aceste specii atunci cînd este ingerat pe stomacul gol, provocînd vomitarea dar este totdeauna toxic la animalele la care stomacul este plin.

5 *Mucoasa intestinală* este principala suprafață absorbtivă a tubului digestiv. În cea mai mare măsură, absorbția se produce în intestinul subțire, dar poate avea loc, mai ales la ierbivorele nerumegătoare și în intestinul gros. Coprostaza favorizează absorbția, pe cînd diareea o diminuează.

Produșii liposolubili pătrund ușor prin mucoasa intestinală și absorbția este direct proporțională cu liposolubilitatea substanței. Electroliții se absorb sub formă neionizată, componenta disociată absorbindu-se greu sau deloc. Acizii slabi avînd pKa peste 2 și bazele slabe cu pKa sub 10, pot fi absorbiți în intestin. Relația între *p*H-ul conținutului intestinal și pKa-ul substanței toxice, calculată după ecuația Henderson-Hasselbach, este favorabilă absorției atunci cînd indică un procent ridicat al componentei neionizate.

Compușii toxici liposolubili, care se elimină parțial prin bilă, pot intra în circuitul entero-hepatic, prelungind timpul de înjumătățire al toxicului în organism (de exemplu hidrocarburile clorurate). Se mai poate vorbi și de un circuit gastro-entero-salivar, de o importanță mai redusă, în cazul substanțelor absorbite în stomac și intestin care sînt recirculate prin salivă (de exemplu mercurul).

Absorbția în tubul digestiv are loc pe baza unor procese de difuziune pasivă sau prin transport saturabil. În majoritatea cazurilor, toxicele se absorb prin difuziune pasivă. Difuziunea se produce ușor, pe baza gradientului de concentrație pentru componenta neionizată.

Fracțiunea din totalul toxicului prezentă sub formă ionizată este dată de constanta de disociere. Prin accepțiune universală, constanta de disociere este exprimată, atît pentru acizi cît și pentru baze, sub formă de pKa. Relația dintre pKa și concentrația de toxic ionizat și neionizat este dată de ecuația Henderson-Hasselbach, care este următoarea :

— pentru acizi slabi $pKa = pH + \log \frac{C_n}{C_i}$;

— pentru baze slabe $pKa = pH + \log \frac{C_i}{C_n}$

unde C_i este concentrația formei ionizate iar C_n este concentrația formei neionizate.

— Absorbția amoniacului în rumen în intoxicațiile cu uree este un exemplu tipic al relației dintre pKa al substanței și *p*H-ul mediului. Amoniacul rezultat din descompunerea ureei sub acțiunea ureazei bacteriene se absoarbe conform gradientului de concentrație, prin difuziune pasivă (fig. 1). Fracțiunea neionizată este cea care se absoarbe, în timp ce fracțiunea ionizată traversează foarte greu epiteliul ruminal. La *p*H-ul normal al rumenului cantitatea de amoniac sub formă neionizată este minimă (tab. 4).

Scanned with OKEN Scanner

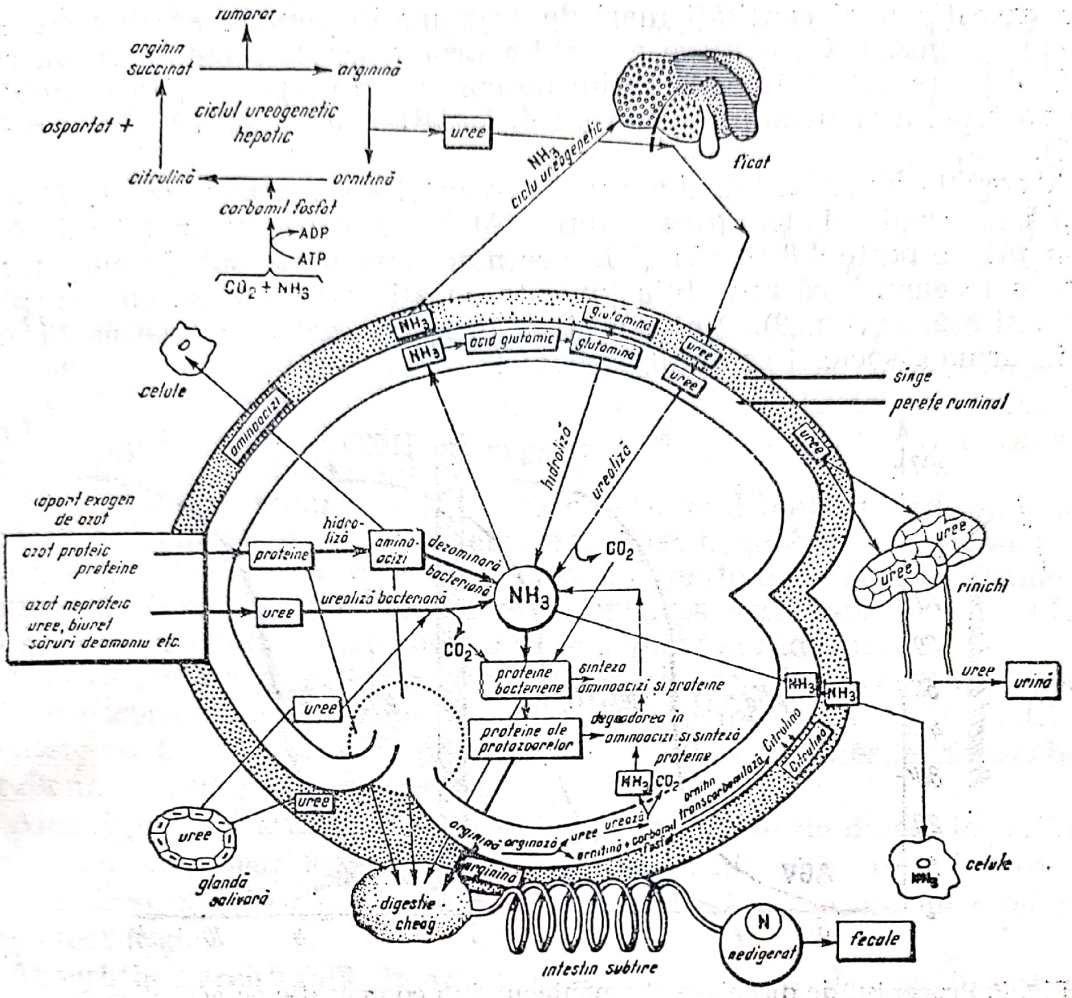


Fig. 1. Ciclul azotului la rumegătoare.

Tabelul 1

Gradul de ionizare al amoniacului în funcție de pH (38 °C)

Ecuația Henderson-Hasselbach

$$pH = pK + 10 \text{ g } \frac{(NH_3)}{(NH_4^+)}$$

pK_a amoniac = 9,02

$$pH = 9{,}02 + 10 \text{ g } \frac{(NH_3)}{(NH_4^+)}$$

pH	pH−pK	% NH_3	% NH_4^+
9,02	0	50,00	50,00
8,72	−0,30	33,38	66,62
8,42	−0,60	20,07	79,93
8,12	−0,90	11,18	88,82
8,02	−1,00	9,09	90,91
7,82	−1,20	5,93	94,07
7,52	−1,50	3,06	96,93
7,42	−1,60	2,50	97,50
7,22	−1,80	1,56	98,44
6,92	−2,10	0,75	99,25
6,62	−2,40	0,38	99,62

Scanned with OKEN Scanner

Prin apariţia unei cantităţi mari de amoniac în rumen, are loc creşterea *p*H-ului ruminal. Ca urmare absorbţia prin peretele ruminal se va mări, pe de o parte datorită gradientului de concentraţie, pe de altă parte datorită apariţiei amoniacului nedisociat, în cantităţi crescute (A. Gherdan, 1971).

Absorbţia amoniacului din rumen se produce exact invers decît se întîmplă în cazul acizilor graşi volatili (AGV). Aceştia au un pKa de 4,8 şi la un *p*H de peste 4,8 se găsesc în cea mai mare parte sub formă ionizată, ceea ce înseamnă că absorbţia lor este cu atît mai intensă cu cît *p*H-ul este mai scăzut (fig. 2). Aici vine însă în ajutor neutralizarea cu bicarbonat în urma disocierii acidului carbonic.

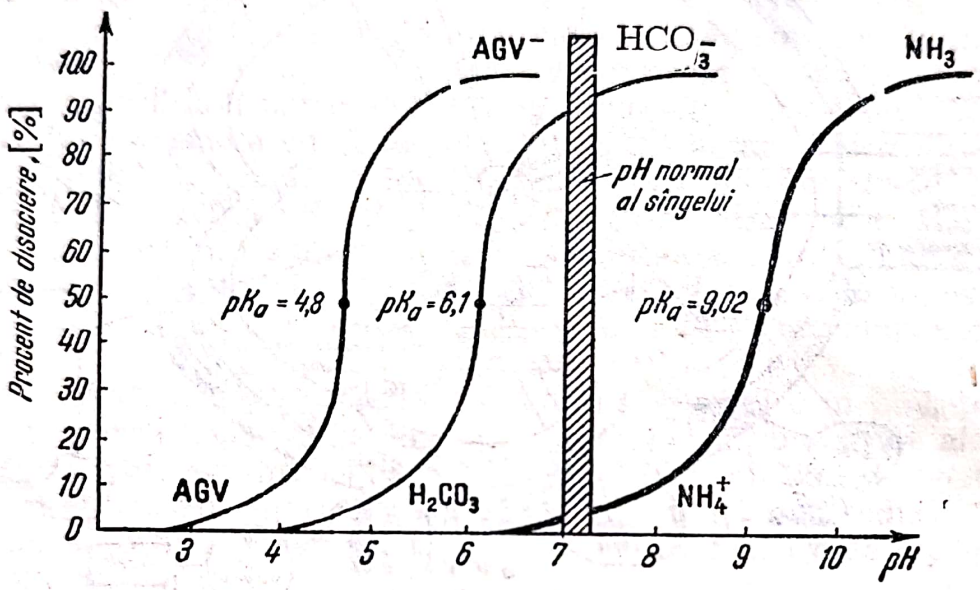


Fig. 2. Procentul de disociere al amoniacului în comparaţie cu acidul carbonic şi acizii graşi volatili.

Amoniacul are pKa = 9,02. Aceasta înseamnă că la un *p*H de 9,02 jumătate din cantitatea de amoniac este nedisociată. Dacă în rumen s-ar realiza un asemenea *p*H ar însemna să se producă o absorbţie rapidă şi moartea animalului. Chiar dacă prin acumularea amoniacului în rumen *p*H-ul se ridică pînă la 7,8—8,0 absorbţia este suficient de mare pentru a produce intoxicaţia. Pentru acest motiv tratamentul în intoxicaţiile cu uree se bazează pe administrarea de acid acetic.

Absorbţia pe cale respiratorie. Aceasta vizează numeroase substanţe toxice gazoase, volatile sau particule fine care nu depăşesc dimensiunea de 5 microni. Dintre toxicele gazoase pot fi amintite : oxidul de carbon, acidul cianhidric, clorul, bioxidul de sulf, hidrogenul sulfurat, amoniacul şi formaldehida. Toxicitatea gazelor este direct proporţională cu concentraţia şi timpul de expunere. Absorţia este favorizată de suprafaţa mare a alveolelor pulmonare şi de structura acestora, care permite trecerea rapidă în sînge. Pe cale circulatorie, toxicele ajung rapid la cordul stîng, ceea ce explică efectul uneori aproape fulgerător al intoxicaţiilor gazoase.

Se poate produce absorbţia şi la nivelul mucoaselor nazale, traheale şi bronhice, dar importanţa acesteia este redusă. Substanţele iritante declanşează strănut, tuse, bronhospasm, dispnee şi sufocare. În majoritatea cazurilor se produce congestie şi edem pulmonar.

Scanned with OKEN Scanner

—Substanţele toxice volatile sînt reprezentate de unele narcotice (cloroform, eter, clorura de etil), benzen şi derivaţii volatili ai acestuia, precum şi compuşi care sublimează (mercur).

—Particulele lichide sau solide sub formă de aerosoli se absorb foarte bine şi în timp scurt. Experimental s-a dovedit că aerosolii de stricnină sulfurică declanşează convulsii la animale în cel mult 10 minute.

Substanţele pesticide inhalate pe cale respiratorie în urma pulverizărilor din avion sau sub formă de particule fine de pe furaje şi aşternut declanşează intoxicaţii frecvente.

III — **Absorbţia prin tegument.** În general tegumentul intact este penetrat uşor de substanţele liposolubile şi puţin sau de loc de cele hidrosolubile. Cu cît creşte coeficientul de partaj, cu atît penetrabilitatea este mai mare. Cînd tegumentul este lezat (plăgi, arsuri, dermatite), absorbţia transcutanată a substanţelor hidrosolubile creşte.

Absorbţia prin tegument se produce la nivelul bulbului pilos, glandelor sebacee şi sudoripare. Cu cît pielea este mai bogată în asemenea glande, este mai sensibilă la pătrunderea substanţelor toxice. Părul şi penele îngreunează absorbţia cînd toxicul este depus pe suprafaţa lor, în schimb o favorizează în cazul în care substanţa se depune la rădăcină.

Pesticidele organofosforice şi organoclorurate, fiind compuşi liposolubili, se absorb destul de bine prin piele, producînd adesea intoxicaţii. Unguentele cu mercur şi iod, compuşii arsenicali şi îmbăierile antiscabioase pot da naştere uneori la accidente.

IV **Absorbţia prin mucoasele aparente.** Se întîlneşte de obicei la substanţele medicamentoase care pot produce intoxicaţii prin supradozare. Astfel, folosirea colirelor cu eserină sau pilocarpină la animalele mici poate avea efect toxic.

V **Absorbţia parenterală.** În urma injectării accidentale sau intenţionate a unor substanţe toxice, precum şi accidental prin supradozarea unor medicamente, produce rapid intoxicaţii, uneori cu sfîrşit letal. Uciderea fără dureri a animalelor poartă denumirea de *eutanasie*.

1.7. DIFUZIUNEA TOXICELOR ÎN ORGANISM

După pătrunderea în mediul intern al organismului, toxicele se distribuie în cele trei mari spaţii lichidiene care formează aproximativ 70% din greutatea corporală: patul vascular (5%), spaţiul intercelular (15%) şi lichidul intracelular (50%). Distribuţia variază în funcţie de substanţă, unele toxice rămînînd în spaţiul interstiţial, altele pătrunzînd în celule şi exercitîndu-şi efectul în mediul intracelular.

Modul de difuziune al compuşilor toxici este legat de calea de absorbţie. Substanţele absorbite pe cale enterală ajung la nivelul ficatului unde sînt parţial metabolizate, cea mai mare parte pătrunzînd în circulaţia generală. Calea respiratorie a mucoaselor aparente şi tegumentului, precum şi căile parenterale, distribuie toxicele în organism ocolind bariera hepatică.

Compuşii toxici, după ce ajung în sînge, sînt vehiculaţi sub formă liberă şi cuplată. Cuplarea se face la proteinele plasmatice, în special la al-

Scanned with OKEN Scanner

buminele serice și într-o măsură mai mică la globuline. Legăturile care se stabilesc sînt în majoritatea cazurilor ionice, de hidrogen și forțe Van der Waals, ceva mai rar legături covalente, foarte stabile la temperatura corpului.

Cantitatea de toxic legată este în funcție de concentrația toxicului, afinitatea lui pentru locurile de cuplare și capacitatea de cuplare disponibilă a proteinelor plasmatice. În general, toxicele bazice dispun de mai multe locuri de legare la molecula de albumină plasmatică decît cele acide.

Din cauza cuplării toxicului este uneori posibilă realizarea unor concentrații mari de substanțe relativ insolubile. Astfel, dicumarolul este foarte puțin solubil în ser fiziologic la *p*H-ul obișnuit al organismului, dar din cauză că este în mare proporție cuplat cu albuminele plasmatice, solubilitatea sa în plasmă crește de aproximativ o sută de ori (D.R.H. *Gourley*, 1967).

Există o competiție între substanțele care apar în mod natural în organism, medicamente și toxice pentru locurile de cuplare. Astfel, toxicele anticoagulante de tipul warfarinei sînt masiv cuplate cu albuminele plasmatice, dar unele medicamente acide pot deplasa compusul toxic intrînd în competiție pentru aceleași locuri de cuplare. În asemenea cazuri, intoxicația se agravează rapid, cunoscut fiind faptul că fracțiunea liberă este cea activă, în timp ce partea cuplată reprezintă o formă depozitată. Eliberarea masivă și în timp scurt din legătura cu proteinele plasmatice declanșează intoxicații grave, de obicei cu sfîrșit letal.

Substanțele toxice difuzează în diverse țesuturi din organism. Difuzarea se produce sub formă liberă, partea cuplată fiind reprezentată de molecule prea mari pentru a ieși din patul vascular.

Unele toxice difuzează în mod uniform în toate țesuturile (alcoolul), altele se repartizează electiv, datorită faptului că permeabilitatea membranelor celulare în diferite țesuturi nu este identică pentru aceeași substanță. Astfel, cloroformul se distribuie electiv în celulele nervoase, oxidul de carbon în hematii, iodul în tiroidă, sărurile de mercur în rinichi, fierul în celulele sistemului reticulo-endotelial, arsenul în piele și fanere, plumbul și seleniul în oase, iar compușii organoclorurați (DDT și HCH) în țesutul adipos.

Substanțele toxice se pot cupla cu proteinele celulare, realizînd depozite în țesuturi. Aceste depozite pot fi de lungă durată, eliberarea toxicului desfășurîndu-se sub forma unui proces lent.

Toxicele liposolubile care se acumulează în țesutul adipos pot fi eliberate și reintroduse în circulația generală prin slăbirea rapidă a animalelor. Un asemenea fenomen se observă în cazul pesticidelor organoclorurate, care prin depozitarea în grăsimea corporală pot da intoxicații în urma slăbirii bruște a animalelor.

Barierele hematoencefalică (sînge-creier și sînge-lichid cefalorahidian) și placentară sînt străbătute în mod frecvent de substanțele toxice. Compușii liposolubili și fracțiunea neionizată a substanțelor cu moleculă mică traversează în general bariera hematoencefalică. Ca urmare, în numeroase intoxicații sînt prezente fenomenele nervoase. Placenta este străbătută de

Scanned with OKEN Scanner

majoritatea toxicelor, acțiunea acestora fiind resimțită cu intensitate de produsul de concepție.

Compușii toxici difuzează în glanda mamară și apar în lapte. Uneori cantitățile prezente în lapte sînt mari și pot produce simptome de intoxicație la tineretul sugar, a cărui sensibilitate este mai mare decît a adultului. Laptele care se comercializează pentru uz uman nu este permis să conțină peste anumite limite cantități reziduale de substanțe toxice.

1.8. METABOLIZAREA SUBSTANȚELOR TOXICE

În organism substanțele toxice pot rămîne sub formă inițială și să se elimine nemodificate sau să fie transformate prin procesul de metabolizare. Termenul de metabolizare nu este întrutotul corect (se referă la substanțele obișnuite organismului), dar nici noțiunile de detoxicare sau de biotransformare nu acoperă în întregime esența acestui proces.

Numărul substanțelor care se elimină nemodificate din organism este destul de redus. Între acestea se pot enumera diverși compuși anorganici, cîteva narcotice volatile și unii compuși organici. Imensa majoritate a substanțelor toxice suferă însă în organism procese de transformare, avînd drept consecință o mai ușoară eliminare pe cale renală. Cu alte cuvinte, compușii liposolubili sînt transformați în compuși hidrosolubili, crescînd polaritatea substanțelor.

Rezultatul metabolizării poate fi detoxifierea (inactivarea) sau din contră, creșterea toxicității (activarea). Astfel în timp ce o serie de compuși organofosforici sînt detoxifiați, alții cum ar fi parationul, malationul, diptenexul, se transformă în cursul metabolizării în compuși mai toxici (paraoxon, malaoxon, diclorfos). Activarea și dezactivarea se pot alterna la aceeași substanță sau pot apare în paralel compuși cu toxicitate crescută și produși cu toxicitate scăzută. Dealtfel, în final, doar, rareori apare un singur compus. De obicei iau naștere un număr mai mare de metaboliți care se elimină în urină.

Metabolizarea substanțelor toxice are loc sub acțiunea unor enzime ce se găsesc în organism. Acestea pot fi de natură exogenă sau endogenă. Enzimele exogene sînt reprezentate de enzimele bacteriene din conținutul tubului digestiv. Cele endogene se găsesc la nivelul unor organe sau țesuturi și au rolul preponderent în metabolizare. Ficatul este sediul principal al proceselor enzimatice implicate în procesul metabolizării, dar acestea au loc și în alte organe : rinichi, pulmon, sînge, mucoasa intestinală, piele. Enzimele sînt localizate în citoplasmă, mitocondrii, dar în special în reticulul endoplasmatic (microzomi). Ultimele poartă denumirea de enzime microzomale și au rolul cel mai important în procesul de metabolizare al substanțelor toxice. Aceste enzime nu sînt specifice ; ele participă la metabolizarea diverselor substanțe xenobiotice, substanțe nenutritive care apar în alimentație și se găsesc în mediul înconjurător (D. V. Parke, 1974).

În procesul de metabolizare se pot distinge două tipuri de reacții : transformarea metabolică simplă (biotransformarea) și conjugarea (biosinteza).
— Biotransformarea presupune reacții enzimatice prin care substanțele toxice suferă procese de oxidare, reducere și hidroliză.
— Conjugarea are ca rezultat introducerea unor grupări endogene cum ar fi metil, acetil, sulfat, acid glucoronic sau aminoacizi.

Numeroase substanțe toxice trec prin ambele reacții, metabolizarea efectuîndu-se în două faze : biotransformare, apoi biosinteză. Rezultatul constă totdeauna în creșterea polarității moleculei și grăbirea eliminării.

1 — **Biotransformarea** (transformarea metabolică) se clasifică, după natura și localizarea enzimelor care catalizează reacția, în trei mari grupe :

1 — Biotransformări catalizate de enzime microzomale. Acestea sînt localizate în reticulul endoplasmatic al celulelor hepatice sau alte țesuturi.

2 — Biotransformări catalizate de enzime nemicrozomale. Sînt prezente în mitocondriile, lizozomii și citoplasma diferitelor țesuturi sau în plasma sanguină.

3 — Biotransformări catalizate de enzime ale microflorei ruminale și intestinale.

1 — *Biotransformările catalizate de enzime microzomale.* Microzomii sînt fragmente ale reticulului endoplasmatic care apar în omogenatele celu-

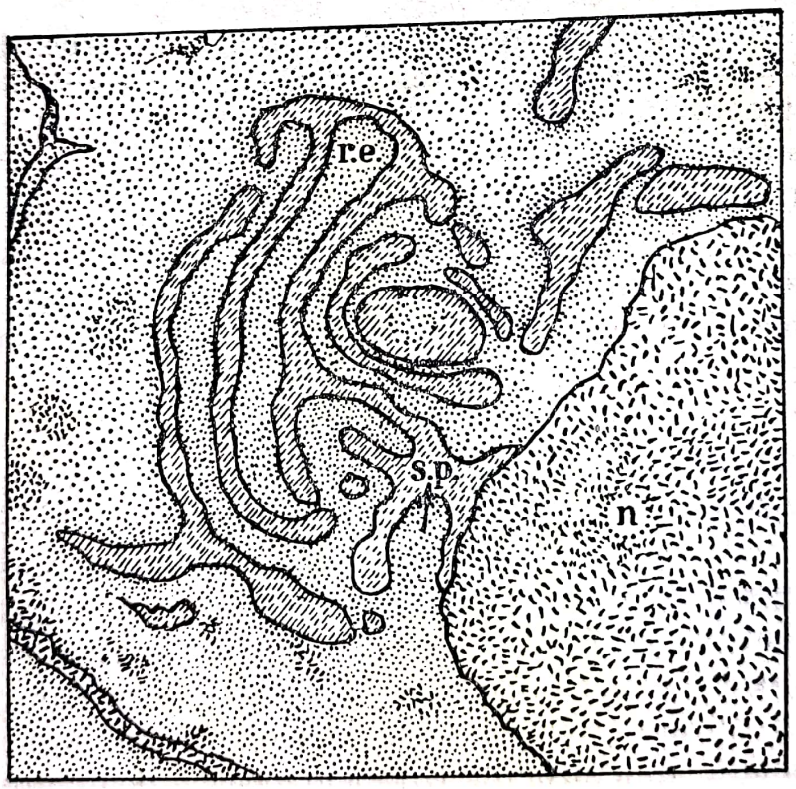


Fig. 3. Reticulul endoplasmatic.

lare. După cum se știe, există două tipuri de reticule endoplasmatice : unul rugos, avînd numeroși ribozomi atașați pe fața externă (ergastoplasma) și unul neted (agranular) lipsit de ribozomi (fig. 3). Cea mai mare parte a ac-

Scanned with OKEN Scanner

tivității enzimatice microzomale implicate în metabolizarea toxicelor se găsește la nivelul reticulului endoplasmatic neted (citomembranele beta). Enzimele ce se găsesc aici sînt reprezentate de oxidaze cu funcție mixtă, reductaze și esteraze. Ele catalizează procese de oxidare, reducere și hidroliză.

a — Oxidarea microzomală a toxicelor. Există o gamă largă de procese oxidative desfășurate sub acțiunea enzimelor microzomale: hidroxilarea aromatică și alifatică, N-oxidarea, S-oxidarea, desaminarea și desalkilarea oxidativă. Toate au ca rezultat oxigenarea compusului.

Procesele de oxidare sînt catalizate de un sistem enzimatic ce este componentă intrinsecă a membranelor reticulului endoplasmatic. Acest sistem este format dintr-o hemoproteină cunoscută sub numele de citocrom P-450, $NADPH_2$-citocrom c reductază, un transportor neidentificat cu rol de citocrom P-450 reductază și eventual $NADH_2$ citocrom b_5 reductază. Acest sistem necesită oxigen molecular, $NADPH_2$ (nicotinamid adenin dinucleotid fosfat redus) și eventual $NADH_2$ (nicotinamid adenin dinucleotid redus).

Citocromul P-450 este o hemoproteină complexă care este inactivată de oxidul de carbon și dă o bandă de absorbție caracteristică la 450 nm, de la care vine și denumirea sa. Se cunoaște că este implicat în metabolismul oxidativ a o serie de compuși endogeni (hem, steroizi, acizi grași, colesterol) cît și în oxidarea a numeroase xenobiotice, medicamente și toxice.

În figura 4 este redată schematic (adaptată după R. W. Eastrbrook și colab., 1971), oxigenarea metabolică a substanțelor toxice prin interme-

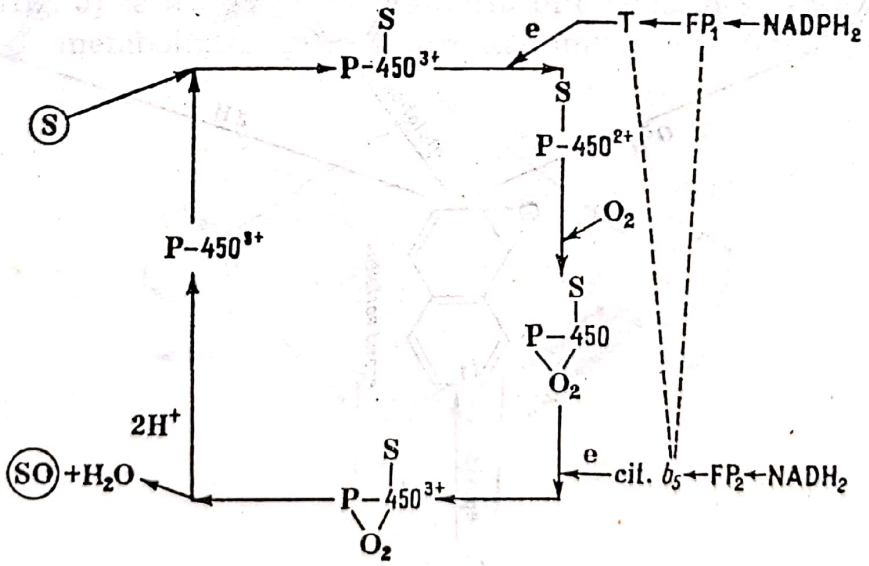


Fig. 4. Mecanismul de oxigenare a medicamentelor și toxicelor la nivelul citocromului P-450.

diul citocromului P-450. Acesta apare reprezentat sub forma de $P\text{-}450^{+++}$, sarcina electrică fiind dată de fierul trivalent din hemoproteină. Flavoproteinele $NADPH_2$-citocrom c reductaza și $NADH_2$-citocrom b_5 reductaza

Scanned with OKEN Scanner

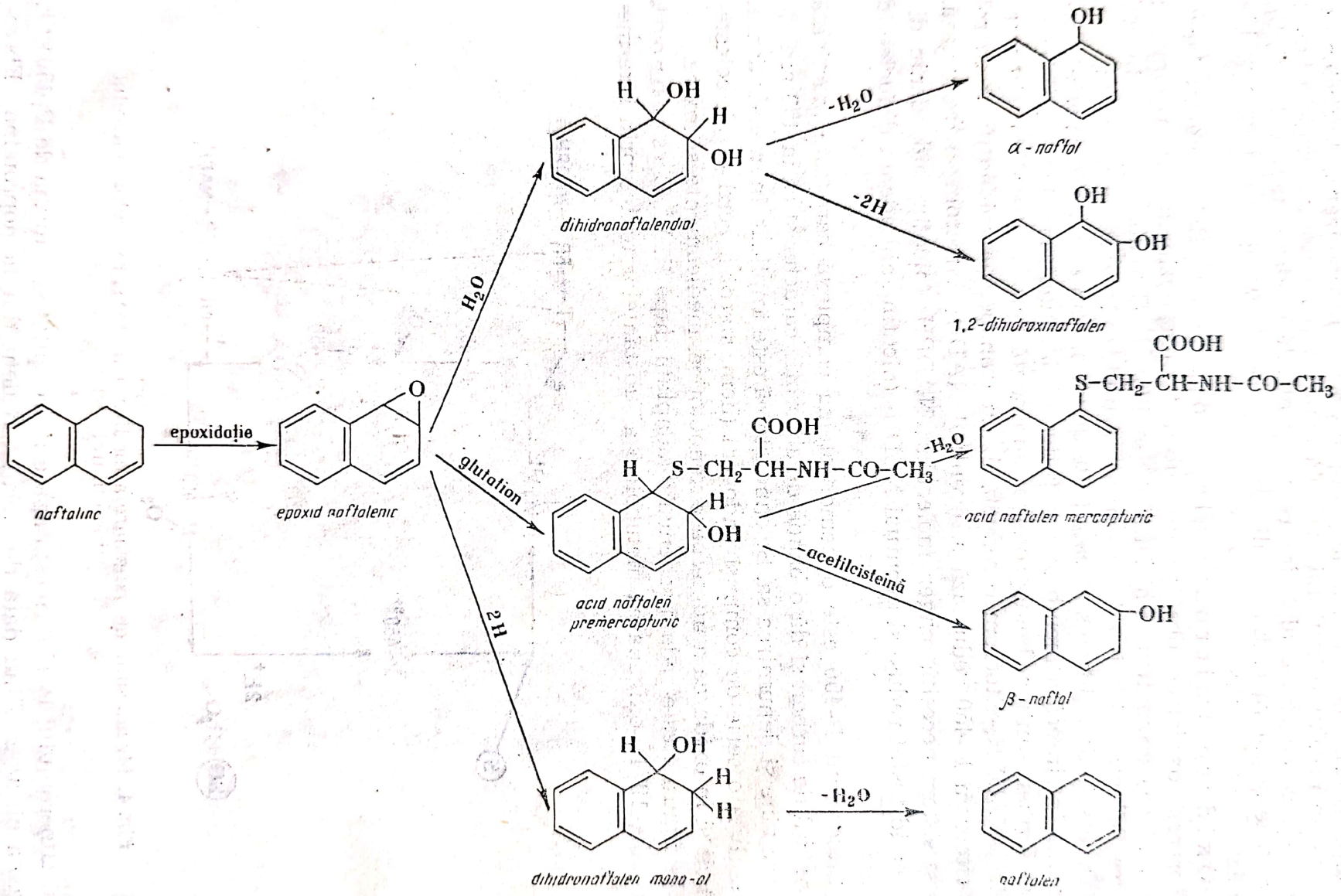


Fig. 5. Metabolizarea naftalenului.

Scanned with OKEN Scanner

sînt redate sub forma de FP_1, respectiv FP_2. T reprezintă transportorul necunoscut de la citocromul b_5 sau FP_1 la citocromul P-450. Substratul (compusul toxic) este reprezentat prin S iar forma sa oxidată prin SO.

În prima fază substratul se fixează de citocromul P-450, apoi într-o etapă ulterioară complexul este oxigenat, iar în final substratul este eliberat sub formă oxidată (hidroxilată).

Sistemul enzimatic oxidativ microzomal poate fi stimulat de o serie de substanțe, fenomenul purtînd denumirea de „inducție enzimatică". Aceste substanțe produc o creștere a ratei de sinteză a enzimelor și măresc astfel viteza de metabolizare a substanțelor toxice.

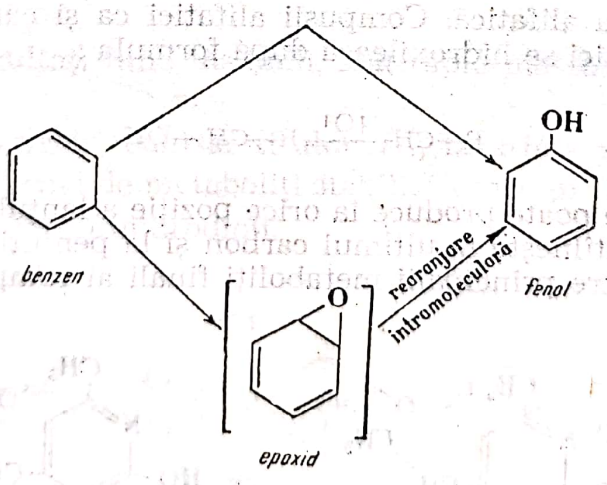
În cadrul proceselor de oxidare microzomală putem distinge reacții de hidroxilare aromatică și alifatică, epoxidare, N și S-oxidare, desulfurizare, desalkilare și desaminare.

— Hidroxilarea aromatică. Hidroxilarea nucleelor aromatice are ca rezultat formarea unor funcții fenolice. Se bazează pe reacția :

$$R—C_6H_5 \xrightarrow{[O]} R—C_6H_5—OH$$

Se poate realiza pe două căi : una în care se transferă direct radical hidroxil, proprie compușilor monociclici (de exemplu benzen) și alta mai complicată care presupune formarea unui epoxid ce în reacție cu apa va da naștere la dihidrodioli, fenoli și catecholi. Aceasta este proprie compușilor policiclici (de exemplu naftalina).

Observăm la benzen că principala cale de metabolizare este hidroxilarea directă, dar că reacția poate trece și prin faza de epoxid. În ce privește naftalina (fig. 5) se transformă obligatoriu în epoxid de la care derivă celelalte căi de metabolizare, printre care mai importante sînt cele ce dau în



final produși hidroxilați. Erbicidele derivați aril-ureici sînt metabolizate în organismul animal prin N-desalkilare și hidroxilare aromatică. Cele monoclorurate (monuron, monolinuron) se hidroxilează de preferință la poziția 2, pe cînd cele diclorurate (diuron și linuron) dau de obicei 6-hidroxi derivați (fig. 6 și fig. 7).

Scanned with OKEN Scanner

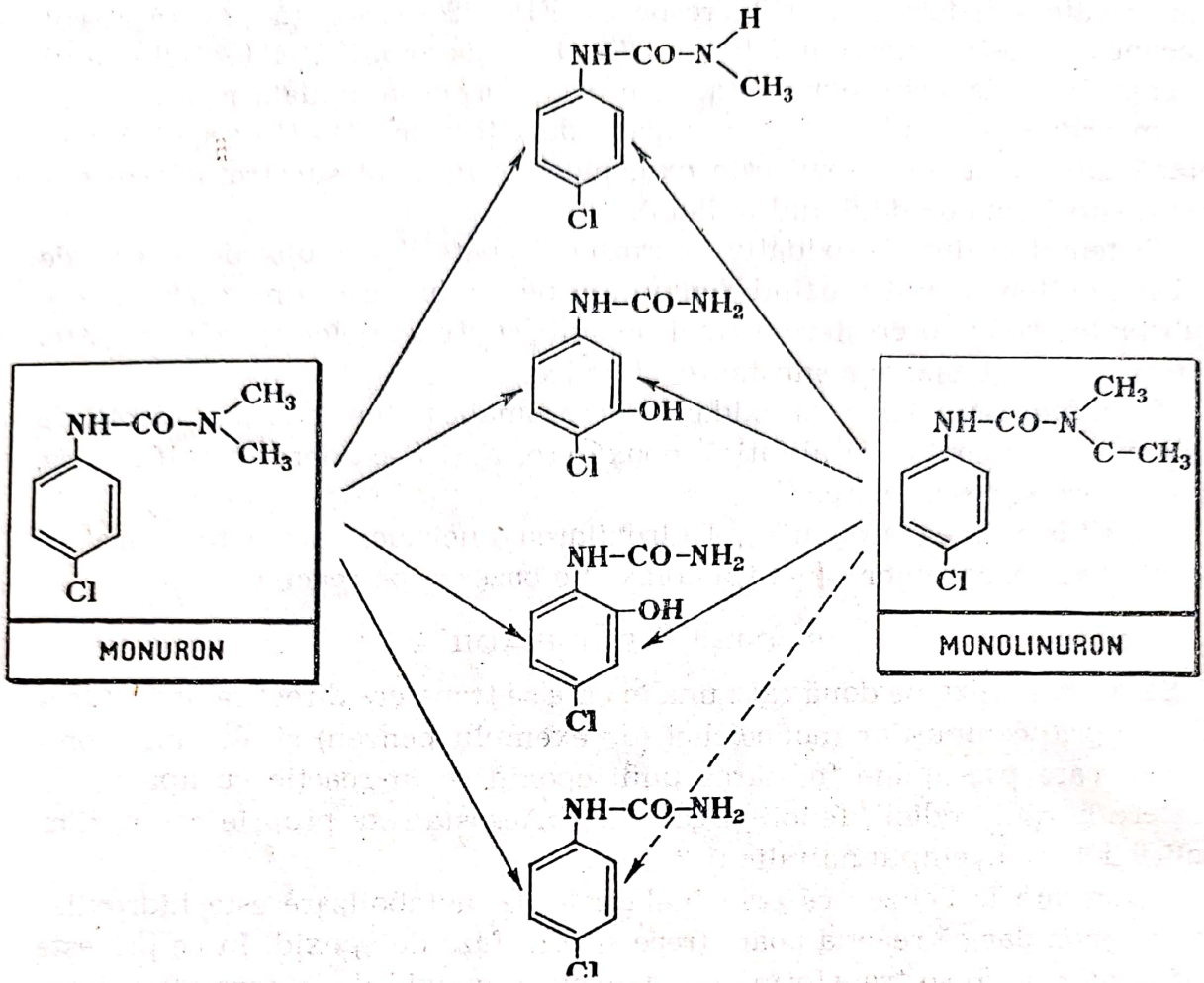
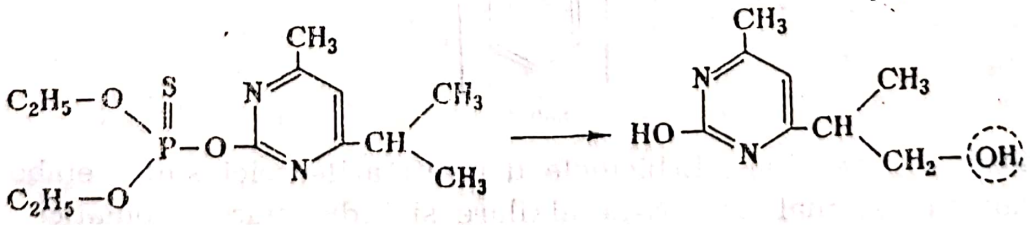


Fig. 6. Metabolizarea erbicidelor monuron și monolinuron.

— Hidroxilarea alifatică. Compușii alifatici ca și catenele laterale ale compușilor aromatici se hidroxilează după formula :

$$R{-}CH_3 \xrightarrow{[O]} R{-}CH_2{-}OH$$

Hidroxilarea se poate produce la orice poziție a lanțului alchilic, dar cel mai frecvent se întîlnește la ultimul carbon și la penultimul. Putem da ca exemplu unul dintre principalii metaboliți finali ai compusului organofosforic diazinon.



— Epoxidarea. În cursul hidroxilării compușilor aromatici, epoxidarea este un stadiu intermediar aproape obligatoriu pentru substanțele policiclice (v. naftalina, fig. 5) și adesea întîlnit la monociclice (de exemplu ben-

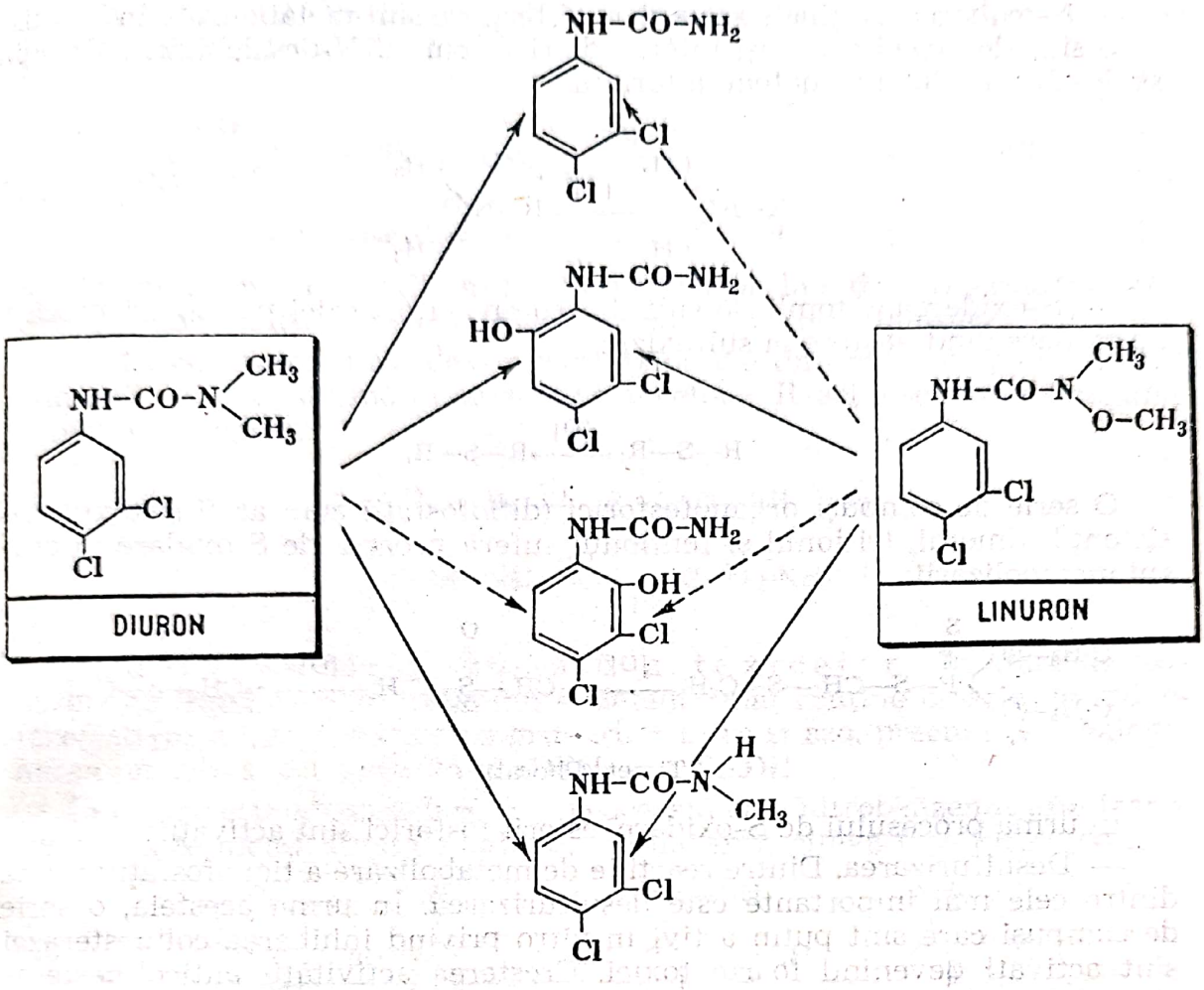
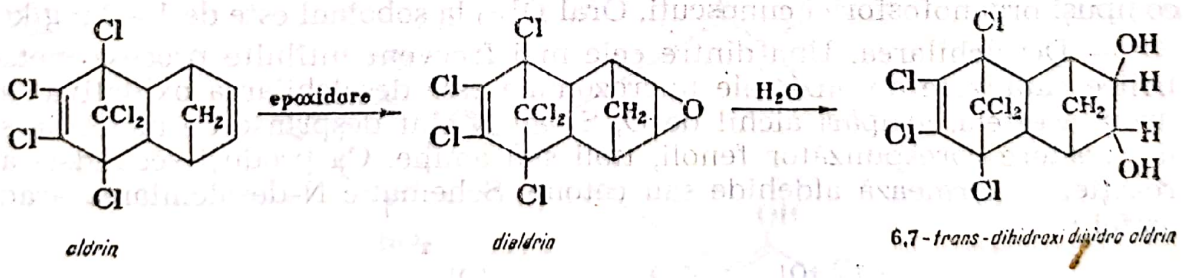


Fig. 7. Metabolizarea diuronului și linuronului.

zenul). Epoxizii rezultați fiind instabili, sînt rapid metabolizați în termenii finali.

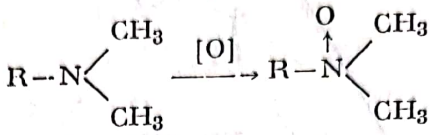
Ciclodienele clorurate, cum ar fi aldrinul, izodrinul și heptaclorul pot forma epoxizi sub formă de metaboliți stabili. Totuși, în final și aceștia sînt transformați în compuși dihidrodioli.



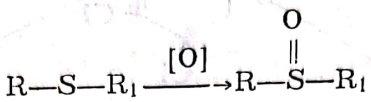
aldrin *dieldrin* 6,7 - *trans* - dihidroxi dihidro aldrin

Epoxizii rezultați sînt : dieldrin pentru aldrin, endrin pentru izodrin și heptaclor-epoxid pentru heptaclor.

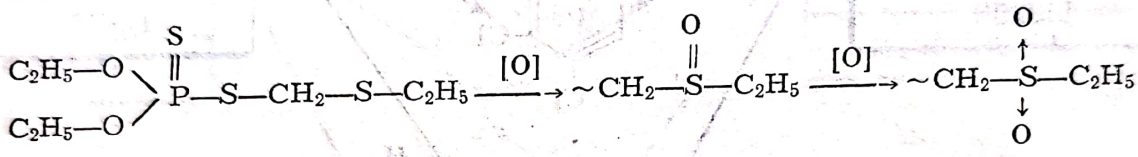
— N-oxidarea. Aminele secundare și terțiare sînt metabolizate în N-oxizi care sînt de obicei compuși intermediari în cursul N-desalchilării. Reacția se desfășoară după următoarea formulă :



— S-oxidarea. Atomii de sulf din compușii organici pot suferi procese de oxidare dînd naștere la sulfoxizi :



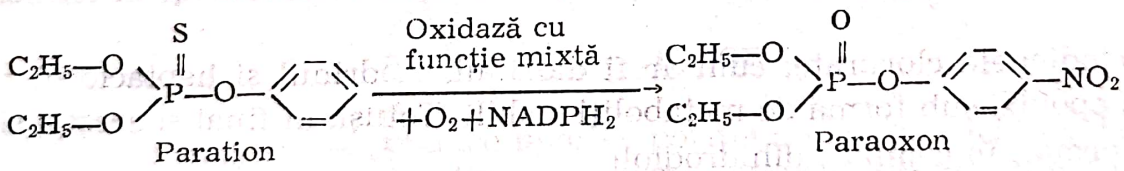
O serie de compuși organofosforici (ditiofosfați) cum ar fi sistoxul, disistonul, timetul, tritionul și fentionul suferă procese de S-oxidare în cursul metabolizării.



Timet (Phorat)

În urma procesului de S-oxidare, esterii fosforici sînt activați.

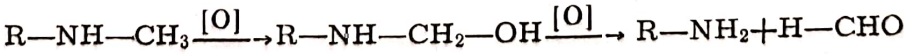
— Desulfurizarea. Dintre reacțiile de metabolizare a tionofosfaților, una dintre cele mai importante este desulfurizarea. În urma acesteia, o serie de compuși care sînt puțin activi in vitro privind inhibarea colinesterazei sînt activați devenind foarte toxici. Creșterea activității anticolinesterazice poate atinge un factor de 10 000 sau chiar mai mult (N. O. Esser, 1971). Dintre compușii organofosforici a căror activare prin desulfurizare a fost mai atent studiată putem aminti : parationul, malationul, diazinonul, dimetoatul, acetionul și gusationul.



Paration — Paraoxon

Metabolitul parationului, paraoxonul este unul dintre cei mai toxici compuși organofosforici cunoscuți. Oral DL_{50} la șobolani este de 1—3 mg/kg.

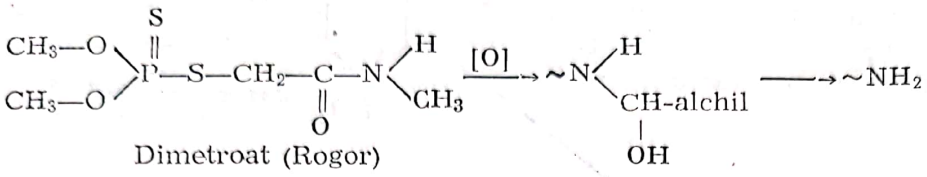
— Desalchilarea. Una dintre cele mai frecvent întîlnite procese metabolice catalizate de enzimele microzomale este desalchilarea oxidativă. În urma acesteia, grupări alchil de O, S sau N sînt desprinse de moleculă și iau naștere corespunzător fenoli, tioli sau amine. Ca produși secundari ai reacției se formează aldehide sau cetone. Schematic N-desalchilarea arată astfel :



Exemple de N-desalchilare se pot observa în figurile 7 și 8, privind metabolizarea unor erbicide.

Scanned with OKEN Scanner

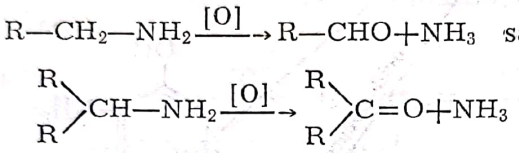
Carboxamid N-desalchilarea la o serie de compuşi organo-fosforici duce la procese de activare a acestora.



Dimetroat (Rogor)

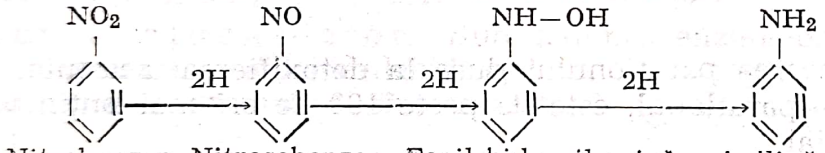
Asemenea procese întîlnim în afară de rogor, la bidrin (dicrotofos), azodrin (monocrotofos), dimecron (fosfamidon) şi warbex (famfur).

— Desaminarea. Prin desaminare oxidativă unii compuşi pierd funcţia aminică şi se transformă în aldehide sau cetone. Reacţia se desfăşoară după următorul model :



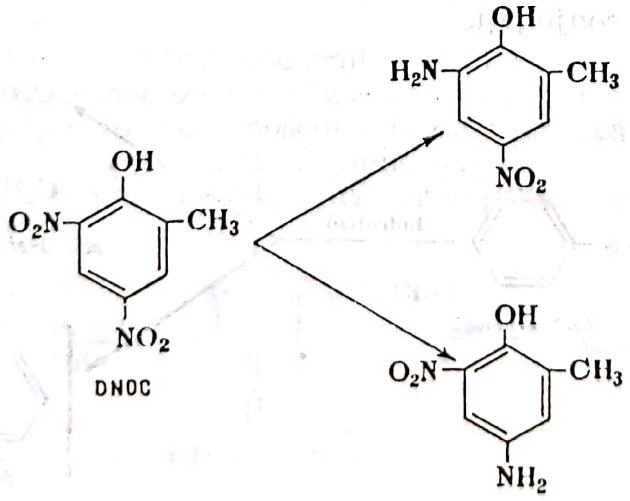
— Reducerea microzomală a toxicelor. În afară de oxidazele cu funcţie mixtă, reticulul endotelial mai conţine o serie de reductaze care catalizează reducerea grupărilor nitro şi azo, precum şi dehalogenarea reductivă. Ele necesită $NADPH_2$ sau $NADH_2$.

În ce priveşte nitro-reducerea, pe această cale nitrobenzenul este transformat la termenul final de anilină, trecînd prin cîteva faze intermediare :



Nitrobenzen Nitrosobenzen Fenil-hidroxilamină Anilină

Nitro-reducerea microzomală este importantă deoarece pe această cale sînt metabolizate erbicidele din grupa derivaţilor dinitrofenolici (fig. 8). Astfel, DNOC (dinitro-orto-cresol) unul din cele mai toxice erbicide se metabolizează formînd compuşi aminici.



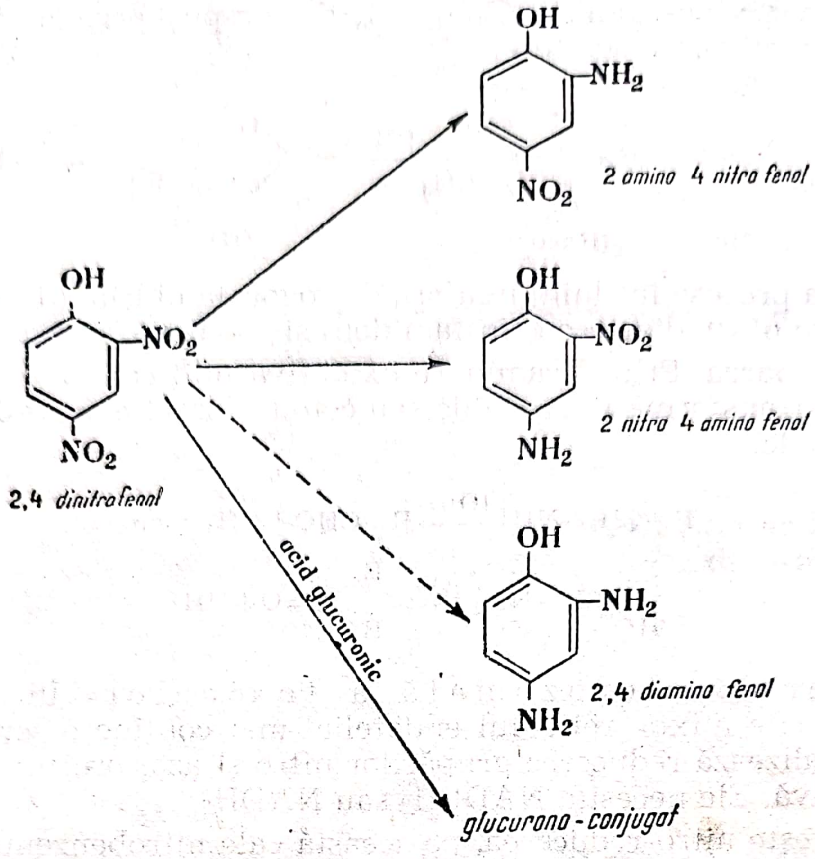


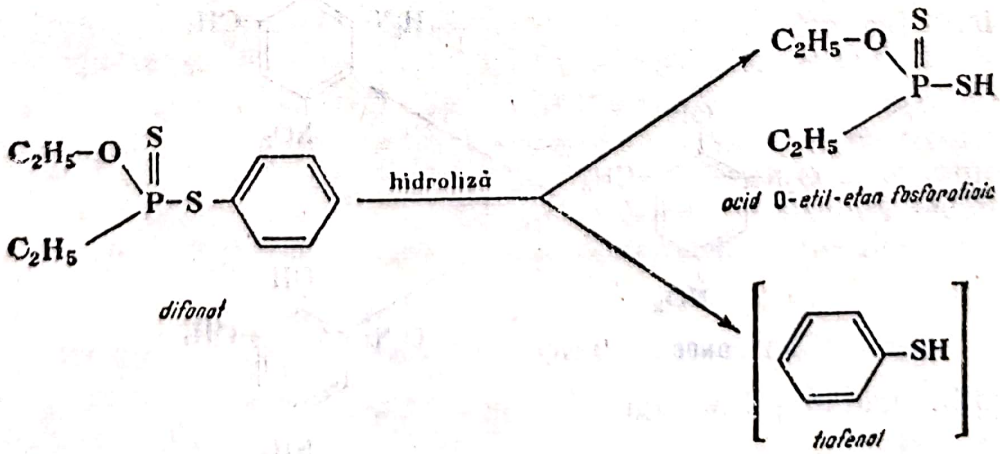
Fig. 8. Metabolizarea 2,4-dinitrofenolului.

Nitro-reducerea parationului duce la detoxifierea acestuia. Produsul format, amino-parationul, este de peste 100 de ori mai puțin toxic decît compusul inițial.

– Hidroliza microzomală a toxicelor. Substanțele toxice care sînt esteri sau amide sînt metabolizate prin hidroliză catalizată de esteraze și amidaze din sînge și din ficat. Unele din aceste enzime sînt de natură microzomală și hidrolizează ambele tipuri de compuși.

Unui asemenea proces sînt supuși esterii organofosforici.

De la tiofenol, care este un compus intermediar, metabolizarea continuă spre produși finali conjugați.



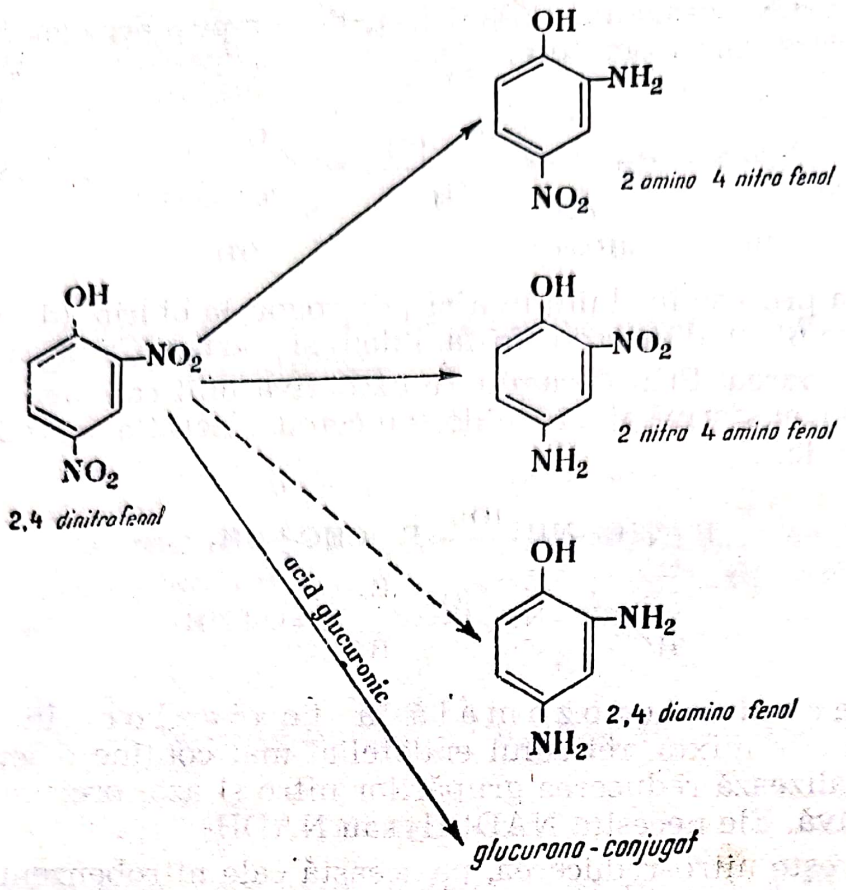


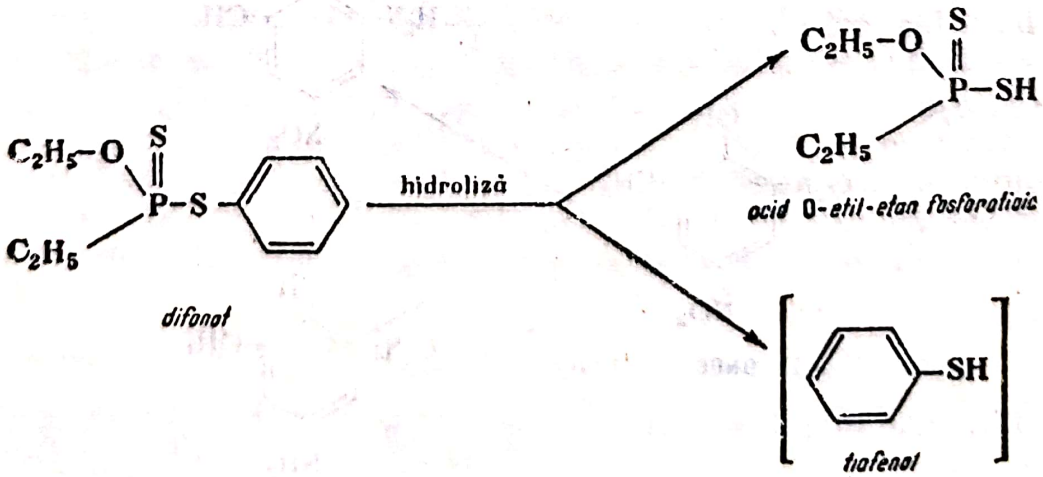
Fig. 8. Metabolizarea 2,4-dinitrofenolului.

Nitro-reducerea parationului duce la detoxifierea acestuia. Produsul format, amino-parationul, este de peste 100 de ori mai puţin toxic decît compusul iniţial.

Hidroliza microzomală a toxicelor. Substanţele toxice care sînt esteri sau amide sînt metabolizate prin hidroliză catalizată de esteraze şi amidaze din sînge şi din ficat. Unele din aceste enzime sînt de natură microzomală şi hidrolizează ambele tipuri de compuşi.

Unui asemenea proces sînt supuşi esterii organofosforici.

De la tiofenol, care este un compus intermediar, metabolizarea continuă spre produşi finali conjugaţi.



2- *Biotransformări catalizate de enzime nemicrozomale.* În organism se găsesc o serie de enzime care participă la metabolizarea substanţelor toxice, dar nu sînt localizate în reticulul endoplasmatic al celulelor hepatice. O parte din ele se găsesc în mitocondrii (amino-oxidaze), altele în citoplasmă (alcool şi aldehid dehidrogenaza, xantin-oxidaza) şi unele în plasma sanguină (oxidaze, esteraze, amidaze). Ele catalizează o serie de reacţii de oxidare, reducere şi hidroliză.

I. OXIDAREA NEMICROZOMALĂ A TOXICELOR

a)- Oxidarea alcoolilor. Alcoolii primari sînt metabolizaţi în organism prin oxidarea lor în aldehide. Procesul este catalizat de o enzimă localizată în ficat, rinichi şi plămîni, alcooldehidrogenaza. Alcoolul metilic se pare că este oxidat doar parţial de această enzimă, intervenind în special catalaza şi xantin-oxidaza :

$$CH_3—OH \xrightarrow[-H_2O]{]O]} H—CHO \xrightarrow{[O]} H—COOH \longrightarrow \text{Oxidări repetate}$$

Alcool metilic — Formaldehidă — Acid formic

Alcoolul metilic este excretat parţial nemodificat prin plămîni şi rinichi, restul este oxidat în aldehidă formică. Aceasta se complexează cu proteinele, iar partea liberă se oxidează mai departe în acid formic care poate fi deja eliminat. Orbirea produsă de alcoolul metilic la om şi animale se datoreşte probabil formării de aldehidă formică şi acid formic în umoarea apoasă şi sticloasă a ochiului.

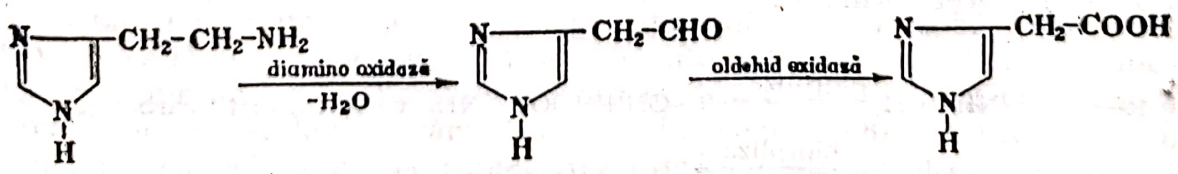
Oxidarea aldehidelor. Sub acţiunea enzimelor aldehid-oxidaza, xantin-oxidaza şi aldehid-dehidrogenaza NAD-specifică, o serie de aldehide alifatice şi aromatice sînt oxidate în acizii carboxilici corespunzători :

$$CCl_3—CH—(OH)_2 + NAD \xrightarrow[\text{dehidrogenaza}]{\text{aldehid}} CCl_3—COOH—NADH_2$$

Cloral hidrat — Acid tricloracetic

În cursul metabolizării cloralului hidrat, o parte mai mică a substanţei este oxidată pe această cale, iar cea mai însemnată parte suferă un proces de reducere.

c)- Desaminarea. Numeroase amine alifatice şi aril-substituite sînt metabolizate de aminooxidaze ce se găsesc în mitocondrii sau în plasma sanguină. Un exemplu foarte cunoscut este desaminarea oxidativă a histaminei, putresceinei şi cadaverinei. Diamino-oxidaza care catalizează aceste procese se găseşte în mitocondriile celulelor hepatice, renale şi intestinale.



histomină — *imidazol acetat aldehidă* — *acid imidazol acetic*

Scanned with OKEN Scanner

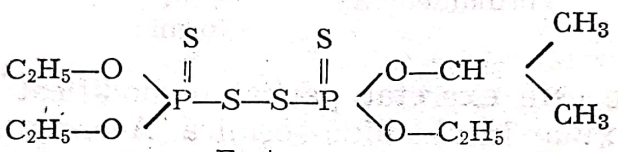
Descompunerea oxidativă a arsenobenzenilor. Arsenobenzenii sînt metabolizaţi în organismul animal prin descompunere oxidativă, dînd naştere la arsenoxizi şi acizi arsenici. Arsenoxizii sînt cei care sînt responsabili de fenomenele toxice prin blocarea funcţiilor tiolice a enzimelor şi proteinelor. Nu se cunoaşte localizarea exactă a enzimelor care catalizează acest proces. Reacţia decurge astfel :

$$R{-}As{=}As{-}R_1 \xrightarrow[\text{oxidativă}]{\text{desfacere}} R{-}AsO \xrightarrow{\text{oxidare}} R{-}AsO(OH)_2$$

II. REDUCEREA NEMICROZOMALĂ A TOXICELOR

Disulfidele, sulfoxizii şi N-oxizii pot fi reduşi de o serie de enzime localizate în citoplasmă. Fostexul, compus organofosforic disulfidic, suferă se pare o asemenea reducere. Ea se desfăşoară după schema :

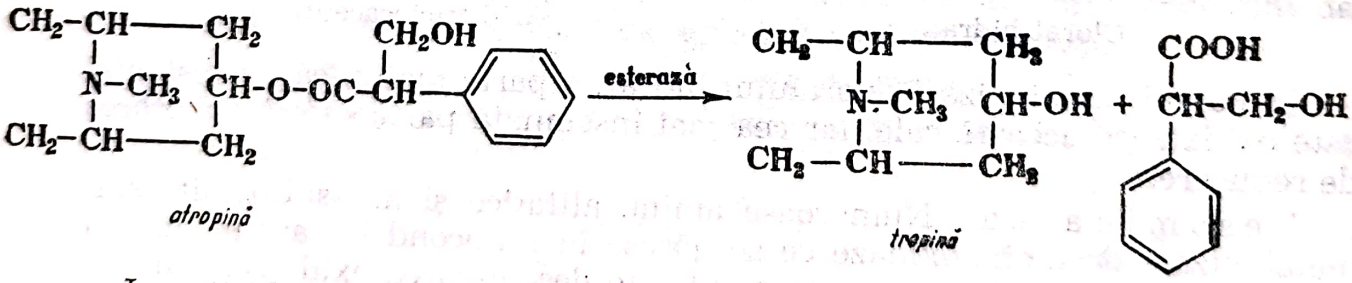
$$R{-}S{-}S{-}R_1 \xrightarrow{\text{reducere}} R{-}SH + R_1{-}SH$$



Fostex

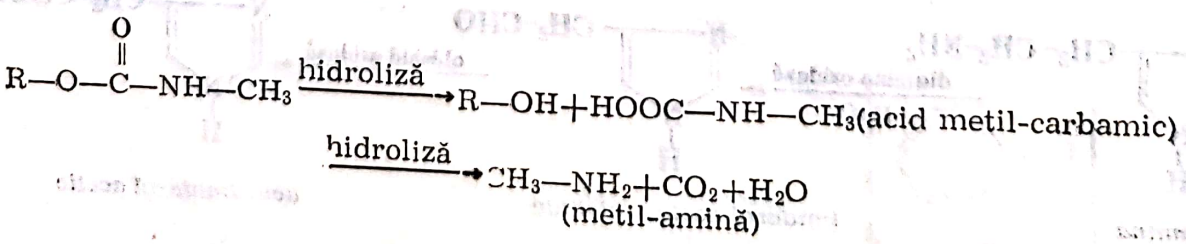
III. HIDROLIZA NEMICROZOMALĂ A TOXICELOR

Numeroşi esteri, amide şi compuşi ciclici sînt hidrolizaţi prin enzime localizate în plasmă sanguină sau ţesuturi. Unele specii dispun de esteraze care le sînt caracteristice. Astfel, în plasma iepurelui există o esterază capabilă să hidrolizeze atropina, cocaina şi dihidroxicumarina. Aceasta explică faptul că iepurele nu se intoxică prin consumul de mătrăgună sau alte plante care conţin atropină (l-hiosciamină).



atropină — tropină

Insecticidele carbamice sînt metabolizate în mare măsură prin hidroliză. De altfel, hidroliza, oxidarea şi conjugarea sînt căile majore de metabolizare ale acestor insecticide (R. J. Kuhr, 1971). Aceasta se realizează după următoarea formulă :



Compusul final este metil-amina, dar se pare că parțial și aceasta se degradează pînă la CO_2. Produsul R—OH al primei hidrolize este de obicei fenol, care se metabolizează mai departe prin conjugare.

3. — *Biotransformări catalizate de enzime ale microflorei ruminale și intestinale.* Numeroase transformări metabolice ale substanțelor toxice au loc sub acțiunea enzimelor produse de microflora prezentă în tubul digestiv. La unele specii, cum sînt rumegătoarele, metabolizarea are loc încă înainte de absorbție. La alte specii, substanțele toxice care se elimină prin bilă, sînt metabolizate mai departe de flora intestinală. Ele reintră în circuitul enterohepatic și metabolizarea se face alternativ de enzimele organismului și de cele ale microflorei intestinale.

Cele mai numeroase procese de biotransformare au loc la nivelul rumenului. Enzimele florei și faunei ruminale catalizează o serie de reacții între care predomină cele de reducere și hidroliză. Un exemplu foarte cunoscut este acela al metabolizării substanțelor azotate neproteice. Ureea sau alți compuși din acest grup, sub acțiunea ureazei bacteriene se transformă în amoniac și bioxid de carbon :

$$O=C\begin{cases}NH_2\\NH_2\end{cases} \xrightarrow[+H_2O]{\text{hidroliză bacteriană}} 2\,NH_3+CO_2$$

Acest proces stă la baza alimentației cu azot neproteic a rumegătoarelor, dar tot el stă la baza intoxicațiilor cu uree.

Se cunoaște faptul că bacteriile ruminale pot folosi amoniacul ca sursă pentru sinteza proteinelor proprii. Pe baza unor experiențe s-a ajuns la concluzia că 82% din ele folosesc amoniacul ca principală sursă de azot. Chiar și proteinele furajere sînt în parte degradate pînă la termenul de amoniac pentru a servi ca sursă sintezei bacteriene (v. fig. 1). Bacteriile ruminale la rîndul lor servesc ca sursă de aminoacizi pentru protozoare, a căror proteină este superioară celei bacteriene din punct de vedere al digestibilității.

Folosirea ureei ca sursă de azot pentru rumegătoare, se soldează frecvent cu intoxicații acute, datorită faptului că în general procesul de ureoliză se desfășoară de patru ori mai rapid decît utilizarea amoniacului în sinteza bacteriană. În rumen există în permanență urează în cantități mai mari decît cele necesare. O moleculă de enzimă poate hidroliza 46 000 molecule de uree pe minut. Raportul necorespunzător dintre ureoliză și folosirea amoniacului reprezintă factorul hotărîtor în producerea intoxicațiilor. Folosirea gradată a ureei în alimentație, dă posibilitatea dezvoltării, cantitativ și calitativ, a unei microflore capabile de a folosi rapid amoniacul. Totodată, organismul își dezvoltă funcțiile de metabolizare a amoniacului de la nivelul peretelui ruminal, sîngelui și ficatului. Așa este posibil faptul că la taurine adulte se poate produce intoxicația acută cu 50—60 g uree, în timp ce la animalele care au fost obișnuite, înlocuirea totală a proteinelor din rație cu uree, ajungîndu-se la cantități de 600—680 g pe zi, nu a produs nici un fel de tulburări (A. I. Virtanen, 1968). Retardarea ureei, inhibarea parțială a ureazei, inducerea unei imunități antiureazice etc. sînt diverse metode prin care se încearcă astăzi corelarea procesului de ureo-

Scanned with OKEN Scanner

liză şi sinteză bacteriană din amoniac, pentru a se evita intoxicaţiile acute şi cronice.

$$NH_3 + HOOC-(CH)_2-CO-COOH \xrightarrow[\text{dehidrogenaza acid glutamic}]{NADH_2} HOOC-(CH)_2-\underset{\displaystyle NH_2}{CH}-COOH$$

Amoniac — α-cetoglutarat — Acid glutamic

Biotransformarea (detoxifierea) amoniacului absorbit se realizează în prima fază la nivelul peretelui ruminal unde sub acţiunea dehidrogenazei acidului glutamic se sintetizează glutamat.

Se pare ca un proces similar se realizează şi de către microorganismele ruminale care sintetizează acid glutamic (H o s h i n o şi colab., 1966).

Sediul principal de metabolizare al amoniacului rămîne însă ficatul, unde detoxificarea se realizează prin ciclul ureogenetic (v. fig. 1). La acesta participă în etape succesive o serie de enzime : carbamil-fosfat-sintetaza, ornitin-transcarbamilaza, arginin-succinat-sintetaza, arginin-succinaza şi arginaza. Ureea sintetizată se elimină cu uşurinţă prin rinichii funcţionali şi totodată se poate distribui în spaţiul lichidian extracelular pînă la eliminare. Problema care se pune este ca nivelul de amoniac din sînge să nu depăşească această capacitate de detoxifiere a ficatului, care chiar după o stimulare mai îndelungată, rămîne totuşi limitată.

Tot la nivelul rumenului azotaţii şi azotiţii suferă procese de biotransformare :

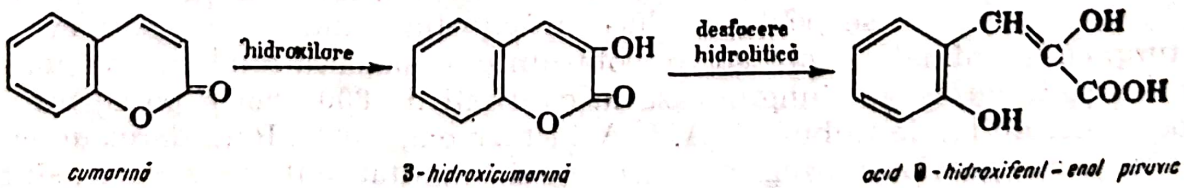
$$HNO_3 \longrightarrow HNO_2 \longrightarrow HO-NH_2 \longrightarrow NH_3$$

Nitraţi — Nitriţi — Hidroxilamină — Amoniac

Acest proces este deosebit de important, cunoscînd faptul că în afară de intoxicaţiile cu îngrăşăminte azotoase se înregistrează uneori intoxicaţii acute cu furaje ce au un conţinut foarte ridicat de azotaţi (A. G h e r d a n şi colab., 1975).

Numeroase alte substanţe sînt supuse metabolizării în rumen. Compuşii organofosforici care conţin nitrofenoli, cum ar fi parationul, paraoxonul şi EPN, suferă o reducere prin aminare, ceea ce le scade toxicitatea de o sută pînă la 10 000 de ori (M e n n, 1971). Metabolizarea EPN este redată în figura 9. Compuşii amintiţi care se formează, sînt eliminaţi cu uşurinţă pe cale renală, după o prealabilă hidroliză.

Enzimele microflorei intestinale catalizează reacţii de hidroliză a unor esteri şi glucozizi precum şi desfacerea hidrolitică a unor heterocicluri. Astfel, inelul heterociclic al cumarinelor şi al unor flavonoizi este rupt, rezultînd fenoli substituiţi.



cumarină — 3-hidroxicumarină — acid β-hidroxifenil-enol piruvic

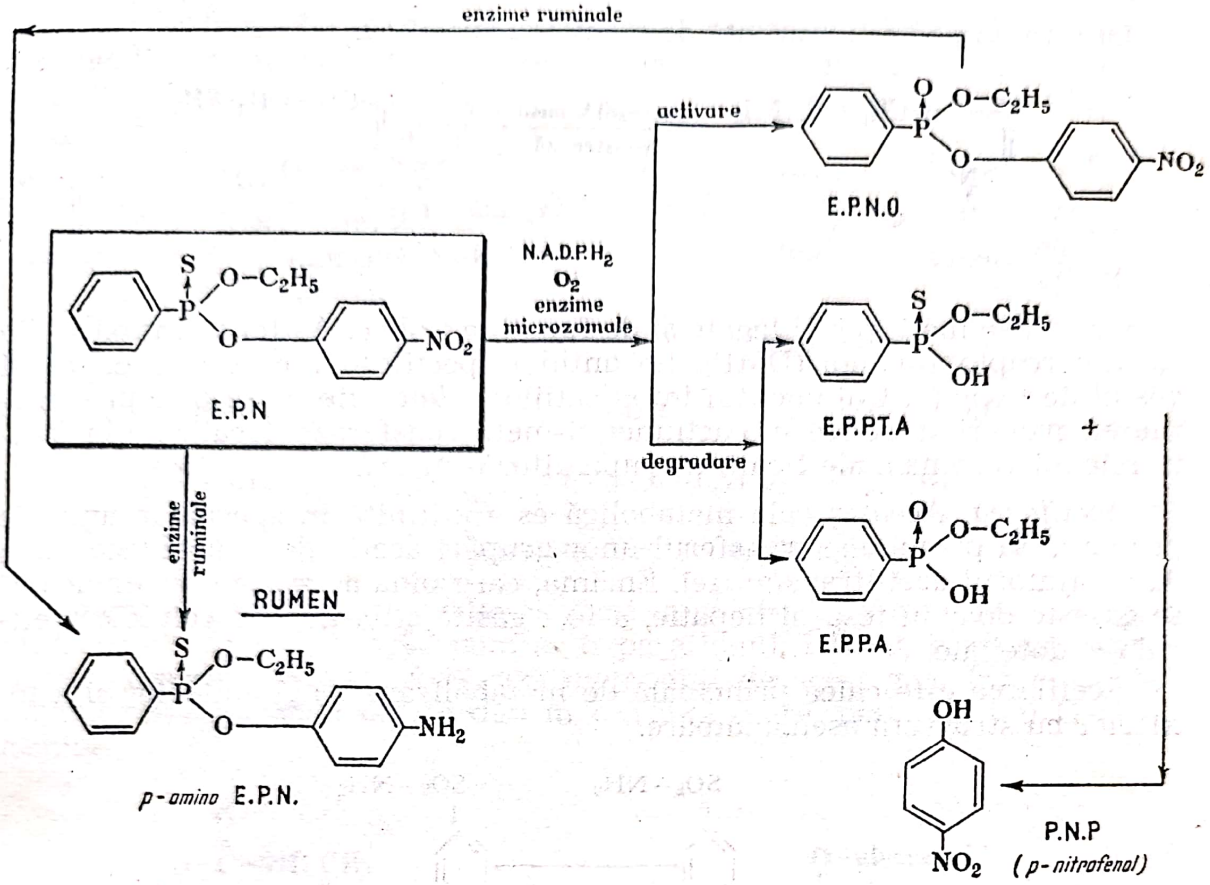
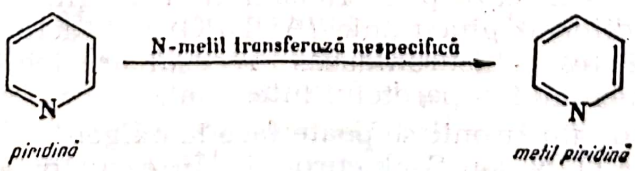


Fig. 9. Căile de metabolizare ale EPN.

II — **Conjugarea** (biosinteza). Reacțiile de conjugare presupun adiționarea la grupările funcționale ale toxicului sau metaboliților, a unor molecule de origine endogenă. Prin aceasta se realizează adevărate procese de biosinteză. În multe cazuri moleculele endogene sînt transferate cu ajutorul coenzimelor din organism. Numeroase enzime sînt implicate în procesele de conjugare. Dintre tipurile de conjugare, amintim : „metilarea, acetilarea, sulfo-conjugarea, glucurono-conjugarea, peptido-conjugarea, mercaptarea și tiocianat-conjugarea.

1 — *Metilarea.* Reacția de transformare a unor grupări metil se realizează prin intermediul diferitelor metiltransferaze, de la coenzima S-adenosil-metionină. Legarea grupării se face la fenoli (O-metilare), amine (N-metilare) sau tioli (S-metilare). Detoxifierile prin metilare, necesită un consum de metionină și au ca rezultat degenerescența grasă a ficatului și rinichiului.

Piridinele se transformă în metil piridine sau oximetil piridine.



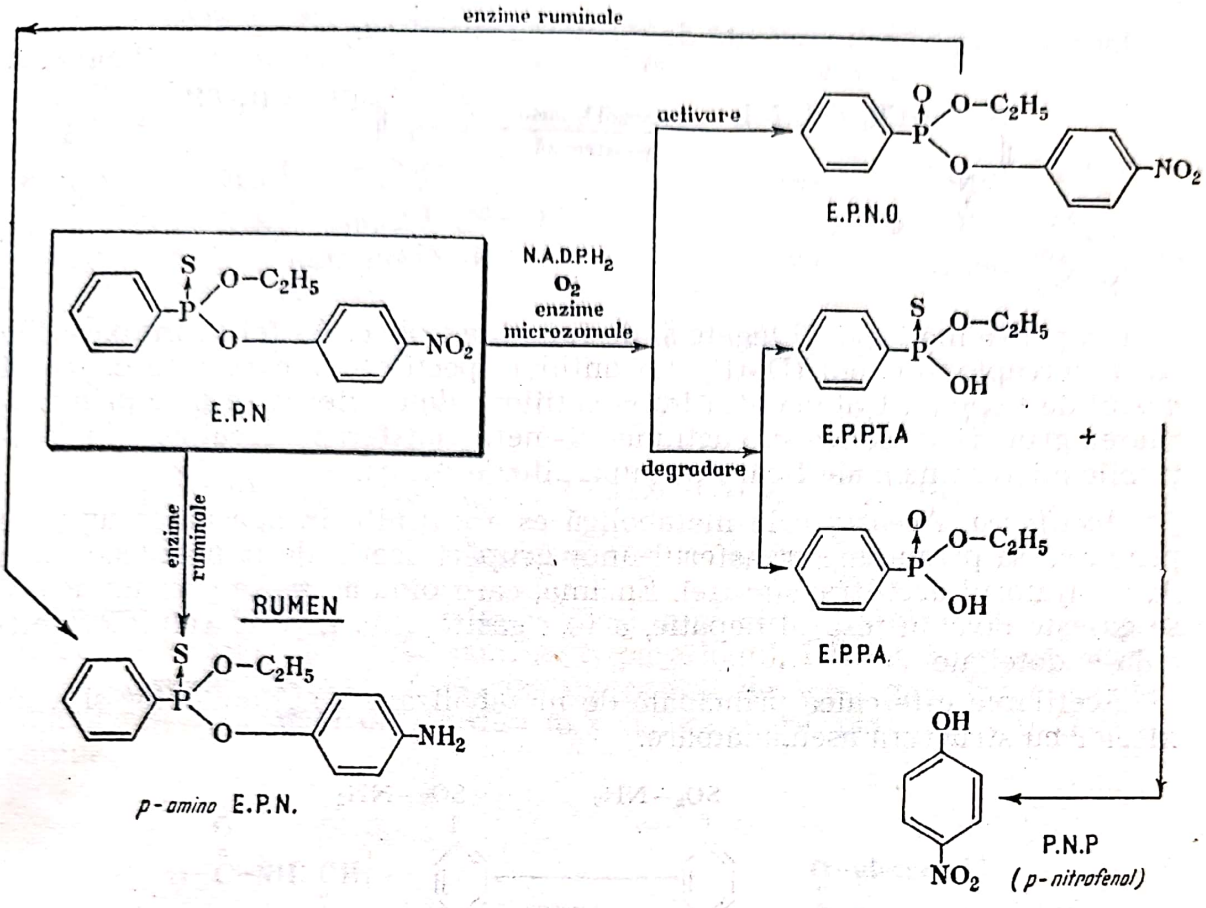
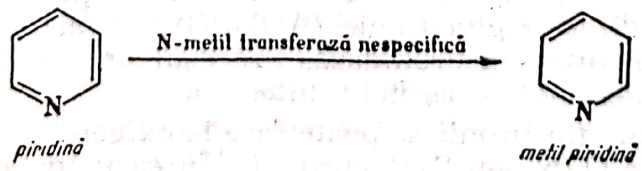


Fig. 9. Căile de metabolizare ale EPN.

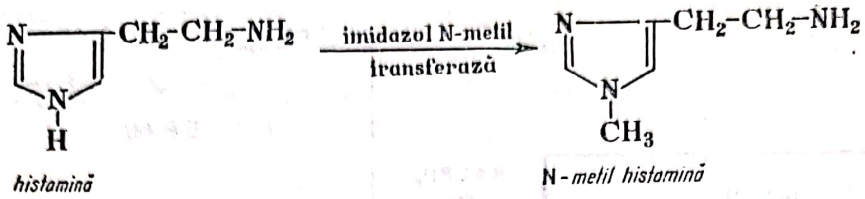
Conjugarea (biosinteza). Reacțiile de conjugare presupun adiționarea la grupările funcționale ale toxicului sau metaboliților, a unor molecule de origine endogenă. Prin aceasta se realizează adevărate procese de biosinteză. În multe cazuri moleculele endogene sînt transferate cu ajutorul coenzimelor din organism. Numeroase enzime sînt implicate în procesele de conjugare. Dintre tipurile de conjugare, amintim : „metilarea, acetilarea, sulfo-conjugarea, glucurono-conjugarea, peptido-conjugarea, mercaptarea și tiocianat-conjugarea.

Metilarea. Reacția de transformare a unor grupări metil se realizează prin intermediul diferitelor metiltransferaze, de la coenzima S-adenosil-metionină. Legarea grupării se face la fenoli (O-metilare), amine (N-metilare) sau tioli (S-metilare). Detoxifierile prin metilare, necesită un consum de metionină și au ca rezultat degenerescența grasă a ficatului și rinichiului.

Piridinele se transformă în metil piridine sau oximetil piridine.



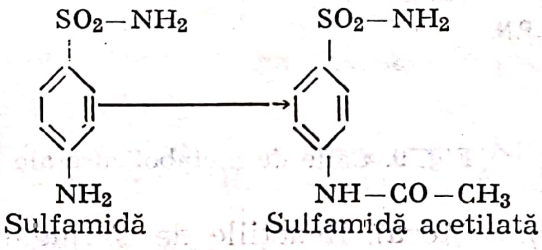
Histamina poate fi metilată de o enzimă specifică.



Grupările metil pot fi legate și de funcțiile tiolice. Astfel în intoxicațiile cu dimercaptopropanol (DMP), un antidot specific dar care este el însuși destul de toxic (v. tratamentul intoxicațiilor), detoxifierea se face prin metilarea grupărilor tiolice sub acțiunea S-metiltransferazei localizate în fracțiunile microzomale ale ficatului sau a altor țesuturi.

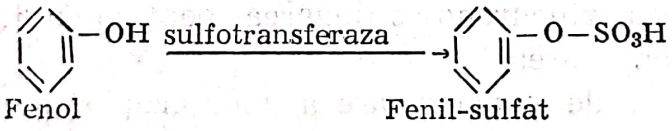
2 – *Acetilarea*. Această cale metabolică este întîlnită în special la aminele primare. Ea presupune transferul unor grupări acetil, de la acetilcoenzima A, cu ajutorul acetiltransferazei. Enzima, care pînă acum se presupunea că se găsește doar în țesutul hepatic, a fost găsită și la nivelul celulelor reticulo-endoteliale.

Acetilarea este calea principală de metabolizare a sulfamidelor și a toxicelor cu structură asemănătoare.



3 – *Sulfoconjugarea*. Reacția constă din conjugarea grupării sulfat la fenoli, alcooli, amine aromatice și steroli, cu formarea de sulfat esteri. Conjugarea este catalizată de sulfotransferaze (sulfokinaze).

Numeroși compuși toxici sînt supuși acestei metabolizări : fenolul, alcoolul etilic sau metilic, anilina, acidul cianhidric și cianurile.

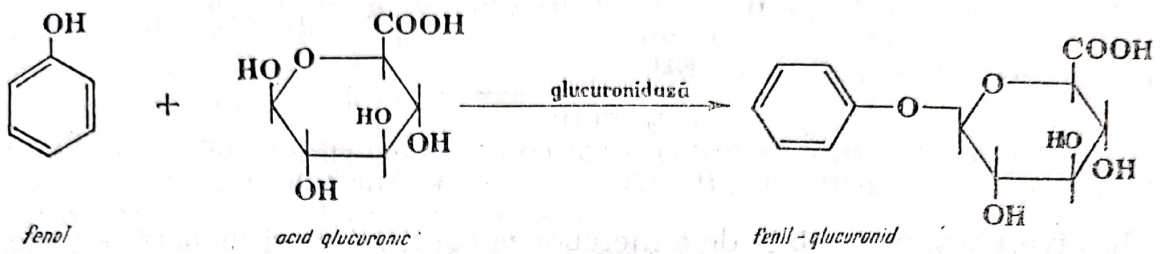


Unele erbicide ureice după hidroxilare, se metabolizează în special prin glucuronoconjugare și sulfoconjugare (G e i s s b ü h l e r și V o s s, 1971). Insecticidele carbamice dau numeroși compuși sulfoconjugați (K u h r, 1971).

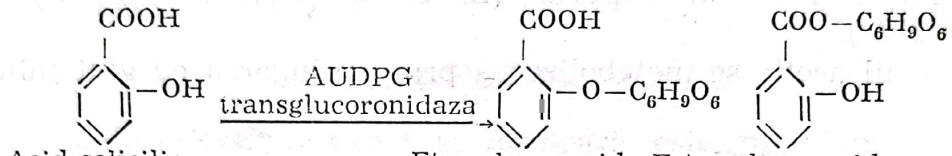
4 – *Glucuronoconjugarea*. Este calea cea mai importantă de metabolizare prin biosinteză. Se realizează prin transfer de acid glucuronic de la coenzima acid uridin difosfat glucuronic (AUDPG) sub acțiunea unei enzime microzomale, UDP-transglucuronidaza. Procesul are loc în special la nivelul ficatului, rinichiului și peretelui intestinal.

Legarea acidului glucuronic se poate face la oxigen, azot sau sulf, rezultînd corespunzător O, N sau S-glucuronide. În cazul primei grupe, acidul

glucuronic se leagă fie de grupările alcoolice sau fenolice formînd eterglicuronide, fie de cele carboxilice, realizînd esterglicuronide.

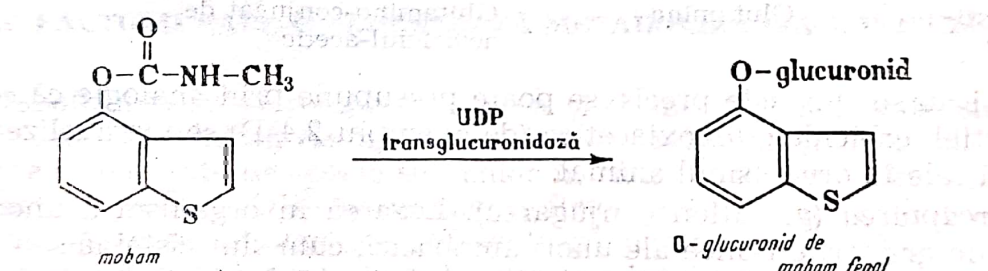


fenol *acid glucuronic* *fenil - glucuronid*

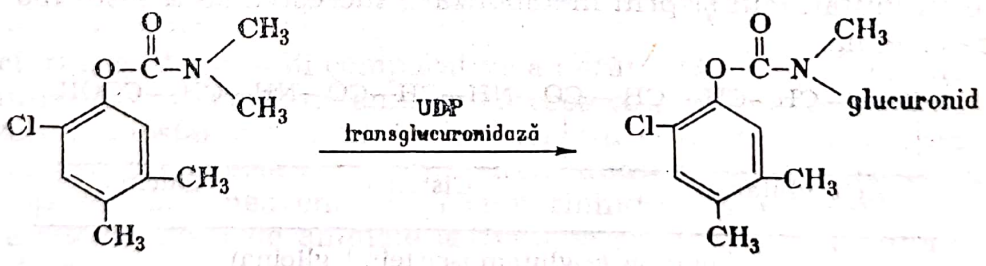


Acid salicilic Eter-glucuronid Ester-glucuronid

Numeroase pesticide se metabolizează sub formă de glucurono-conjugați. Compuși organofosforici cum ar fi parationul, DDVP, gardona, warbex, clorfenvinfos și alții, formează metaboliți de acest gen. Insecticidele carbamice și erbicidele ureice dau în cea mai mare parte N sau O-glucuronide.



mobam (insecticid carbamic) *O-glucuronid de mobam fenol*

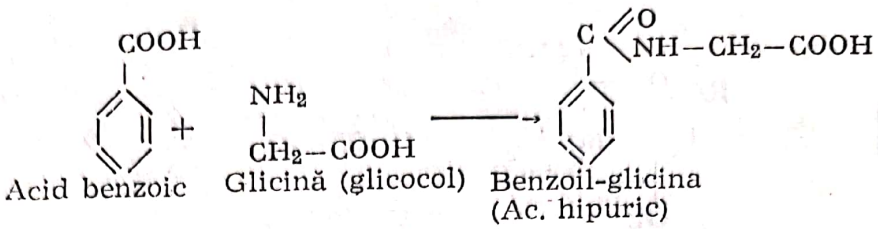


carbanolat (insecticid carbamic) *N-glucuronid de carbanolat*

5—*Peptidoconjugarea.* Substanțele toxice pot fi detoxifiate prin formarea unor peptidoconjugați. Aceasta presupune un proces de biosinteză, cu legarea de substrat a unor aminoacizi, dintre care cei mai importanți sînt glicina și glutamina. Metaboliții rezultați poartă denumirea de glicinoconjugați (glicocolconjugați), respectiv glutaminoconjugați. Reacția este caracteristică acizilor carboxilici aromatici și presupune intervenția prealabilă a coenzimei A cu formarea unor derivați acetilați (sau de alt tip) la care se fixează apoi aminoacidul.

Scanned with OKEN Scanner

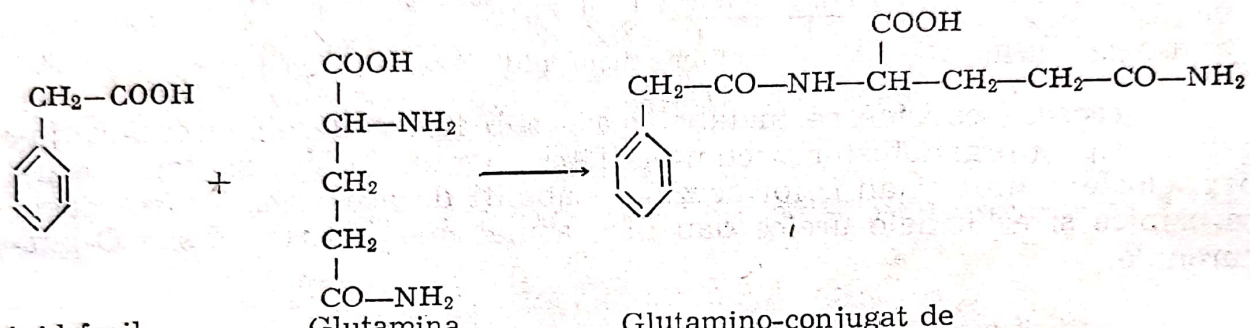
Acidul benzoic este metabolizat prin glicinoconjugare, iar acidul fenil acetic sau indol acetic prin glutaminoconjugare



Acid benzoic — Glicină (glicocol) — Benzoil-glicina (Ac. hipuric)

Ierbivorele sînt capabile de a metaboliza cantităţi mari de acid benzoic, transformîndu-l în acid hipuric (E. G. C. Clarke şi Myra L. Clarke, 1967).

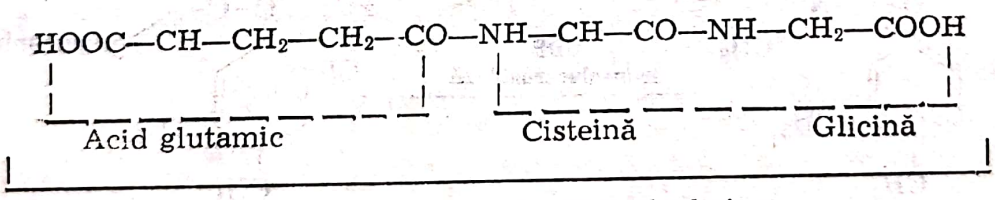
Acidul fenil acetic se metabolizează prin conjugarea cu glutamina.



Acid fenil-acetic — Glutamina — Glutamino-conjugat de acid fenil-acetic

Deşi nu se cunoaşte precis, se poate presupune prin analogie că cel puţin parţial, erbicidele fenoxiacetice (de exemplu 2,4-D) se metabolizează pe această cale în organismul animal.

6 – *Mercaptarea* (glutationoconjugarea). Legarea în organism a unor substanţe de grupările tiolice ale unor aminoacizi, cum sînt cisteina sau glutationul, poartă denumirea de mercaptare. Cel mai frecvent, conjugarea se produce cu glutationul şi prin metabolizare succesivă se transformă în derivaţi de cisteină



Glutation (γ glutamil-cisteinil glicina)

şi apoi de acid mercapturic.

Compuşii cu atomi labili de halogeni sau de grupări nitro şi sulfamoil, se metabolizează prin mercaptare. Asemenea conjugări se întîlnesc la unii compuşi organoclorurati (HCH).

Epoxizii sînt mercaptaţi cu uşurinţă. Astfel, o serie de hidrocarburi aromatice cum ar fi benzenul, naftalenul (v. fig. 5) sau derivaţi halogenaţi, sînt transformaţi mai întîi de enzimele microzomale în epoxizi, după oare sînt conjugaţi cu glutationul sau cisteina, în final rezultînd acizi mercapturici. Benzenul acţionează toxic în organism prin blocarea cisteinei.

Compușii de arsen și mercur sînt legați de grupările tiolice ale glutationului. Intoxicația cu arsen începe din clipa cînd organismul își epuizează rezervele de glutation și arsenul se cuplează la funcțiile tiolice ale enzimelor. Astfel se explică de ce, pînă la anumite limite, arsenul este tolerat, fiind folosit chiar ca roburant sau chimioterapic, pentru ca la doze mai mari să fie un toxic foarte puternic.

Tiocianatconjugarea. Acest tip de conjugare se întîlnește la metabolizarea acidului cianhidric și al nitrililor. Aceștia din urmă sînt în prealabil hidrolizați formînd cianuri anorganice.

În cadrul reacției, ionul cian este conjugat cu sulf, procesul fiind catalizat de o enzimă, rodanaza :

$$HCN + S \xrightarrow{\text{rodanaza}} HSCN$$

Ionul sulfocian (CNS^-) care se formează este mult mai puțin toxic (200 ori) decît ionul cian (CN^-). Dealtfel, tot pe această reacție se bazează folosirea tiosulfatului ca antidot în intoxicația cianică :

$$\underset{\text{Cian}}{CN^-} + \underset{\text{Tiosulfat}}{S_2O_3^{--}} \xrightarrow{\text{rodanaza}} \underset{\text{Tiocianat}}{CNS^-} + \underset{\text{Sulfit}}{SO_3^{--}}$$

1.9. FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ METABOLIZAREA TOXICELOR

Metabolizarea substanțelor toxice, ca și a unor medicamente și xenobiotice, este influențată de numeroși factori endogeni și exogeni. Există diferențe importante de specie sau chiar în cadrul aceleiași specii, pe baza unor factori genetici. O serie de factori fiziologici cum ar fi vîrsta, sexul, alimentația, starea de sănătate influențează procesul de metabolizare. În sfîrșit, numeroase substanțe pot stimula sau inhiba metabolizarea. Dintre acestea o parte se găsesc frecvent în mediul înconjurător, animalele venind nemijlocit în contact cu ele.

Factori genetici. Studii comparative au arătat că există diferențe importante între diverse specii de animale în ceea ce privește capacitatea de metabolizare a substanțelor toxice. Un exemplu îl reprezintă biotransformarea compușilor cumarinici. Hidroxilarea aromatică a acestor compuși se realizează sub acțiunea enzimei 7-cumarinhidroxilaza. Urmărind comparativ la cîteva specii de animale activitatea enzimei în μ moli/oră/g ficat, se constată că aceasta este 1,0 la iepure, 0,5 la cobai, 0,3 la pisică și zero la șobolan și șoarece. Astfel se explică toxicitatea selectivă a raticidelor cumarinice (warfarina și altele).

Reacțiile de conjugare arată diferențe de specie. Pisicile au un nivel foarte scăzut al activității unor glucuroniltransferaze hepatice. Pentru acest motiv formează cu dificultate glucuronoconjugați. În schimb la formarea peptidoconjugaților, în locul aminoacizilor obișnuiți glicina și glutamina folosesc dipeptide cum sînt glicil-glicina și glicil-taurina (Kaihara și Price, 1965). Păsările folosesc preferențial ornitina în peptidoconjugare, iar primatele glutamina.

Chiar și în cadrul aceleiași specii, există în metabolizare diferențe de ordin genetic. Astfel, au fost semnalate deficiențe genetice privind exis-

Scanned with OKEN Scanner

tența unor enzime de metabolizare. Ele sînt studiate la om formînd o ramură nouă a farmacologiei și toxicologiei.

2 – **Factori fiziologici.** Capacitatea de metabolizare a animalelor nou născute sau foarte tinere este mult mai scăzută decît la animalele adulte. Enzimele microzomale, inclusiv citocromul P-450, lipsesc în totalitate la fetuși, dar după naștere cresc rapid, ajungînd nivelul unui adult după 30 de zile la șobolan și opt săptămîni la om (K a t o și colab., 1964). La fel, capacitatea de reducere a nitro- și azocompușilor toxici este scăzută la nou născut. În ce privesc procesele de conjugare, se observă că acetilarea și sulfoconjugarea au nivelul adultului, în timp ce glucurono-, glicino- și glutationoconjugarea sînt absente sau foarte reduse (V e s t și R o s s i e r, 1963).

Dintr-un studiu comparativ făcut cu mai multe substanțe administrate la șobolani în primele trei zile de la naștere și la adult, se observă la DL_{50} per kg greutate, diferențe care merg de la 2 pînă la 10 ori. Astfel, la dicumarină, DL_{50}/kg este 70 mg în primele trei zile după naștere și 700 mg la adult (Y e a r y și colab., 1966).

Între sexe există diferențe ale capacității de metabolizare a toxicelor. Masculii sînt mai rezistenți la toxice și aceasta s-ar datora unei metabolizări mai rapide prin intermediul enzimelor microzomale hepatice. Capacitatea crescută a acestor enzime se pare că este indusă de hormonii androgeni, fiind abolită prin castrare.

Femelele gestante metabolizează mai dificil substanțele toxice. Glucuronoconjugarea este redusă la aproximativ jumătate din valoarea normală. Procesele de biotransformare microzomală hepatică sînt de asemenea reduse. Se pare că progesteronul și pergandiolul acționează inhibitor asupra enzimelor de metabolizare.

Alimentația poate influența capacitatea de metabolizare a toxicelor. Rațiile carențate în proteine și vitamine scad în mod evident posibilitățile de detoxifiere, sinteza enzimelor microzomale și nemicrozomale avînd de suferit.

3 – **Starea de sănătate și în special integritatea funcțională a ficatului și rinichiului.** Acestea au un rol hotărîtor în metabolizarea substanțelor toxice.

4 – **Factori farmacodinamici.** Numeroase substanțe medicamentoase sînt metabolizate de aceleași enzime ca și substanțele toxice. Interferarea competitivă a acestora poate încetini și întîrzia metabolizarea toxicelor. Se pare că acțiunea inhibitoare a progesteronului nu este altceva decît o interferare competitivă pentru același mecanism de metabolizare.

Există însă un număr mare de medicamente care au proprietatea de a stimula procesele de transformare metabolică a toxicelor. Ele fac parte din grupe cu structură chimică și activitate farmacodinamică foarte variate. Acțiunea lor se bazează pe proprietatea de a stimula formarea enzimelor microzomale, fapt pentru care aceste substanțe au fost denumite „inductori enzimatici". Dintre cei aproximativ 200 de inductori enzimatici cunoscuți, se pare că activitatea cea mai ridicată o prezintă fenobarbitalul.

5 – **Factori de mediu.** Chimizarea tot mai accentuată, în special în domeniile agroalimentare, face ca animalele să vină în contact în mod obișnuit cu numeroase substanțe străine organismului. Astfel, o serie de xenobio-

Scanned with OKEN Scanner

tice, aditivi furajeri și pesticide pot influența procesele de transformare metabolică desfășurate în ficat de enzimele microzomale. Unele din ele au acțiune inhibantă asupra acestor enzime. Astfel sînt sinergeticele insecticidelor, de exemplu piperonilbutoxidul, piperonilsulfoxidul și sesamexul sau oxidul de carbon. Ultimul blochează citocromul P-450, fiind unul din cei mai puternici inhibitori metabolici. Altele au acțiune stimulantă și sînt considerate „inductori enzimatici". Astfel, pesticidele organoclorurate din grupa DDT și a ciclodienelor (aldrin, dieldrin și heptaclor) sînt inductori enzimatici dintre cei mai activi. Mai mult, aceste insecticide avînd proprietatea de a se stoca în lipidele organismului, au o acțiune de lungă durată. S-a constatat la animale de experiență că, după o administrare de dieldrin sau DDT acțiunea de inducție enzimatică durează 20 de zile. Dieldrinul este activ la doze de aproximativ cinci ori mai mici decît DDT.

Unii dintre inductorii enzimatici sînt capabili de a-și accelera propria lor metabolizare. Acest fenomen poartă denumirea de „autoinducție enzimatică" și se instituie de obicei după administrări repetate ale aceleiași substanțe.

Metabolizarea substanțelor toxice și în special a pesticidelor prezintă un interes deosebit datorită reziduurilor care se întîlnesc în produsele animaliere destinate consumului. În figura 10 și figura 11 sînt redate căile de metabolizare ale DDT-ului (insecticid organoclorurat) și DNOC-ului (erbicid).

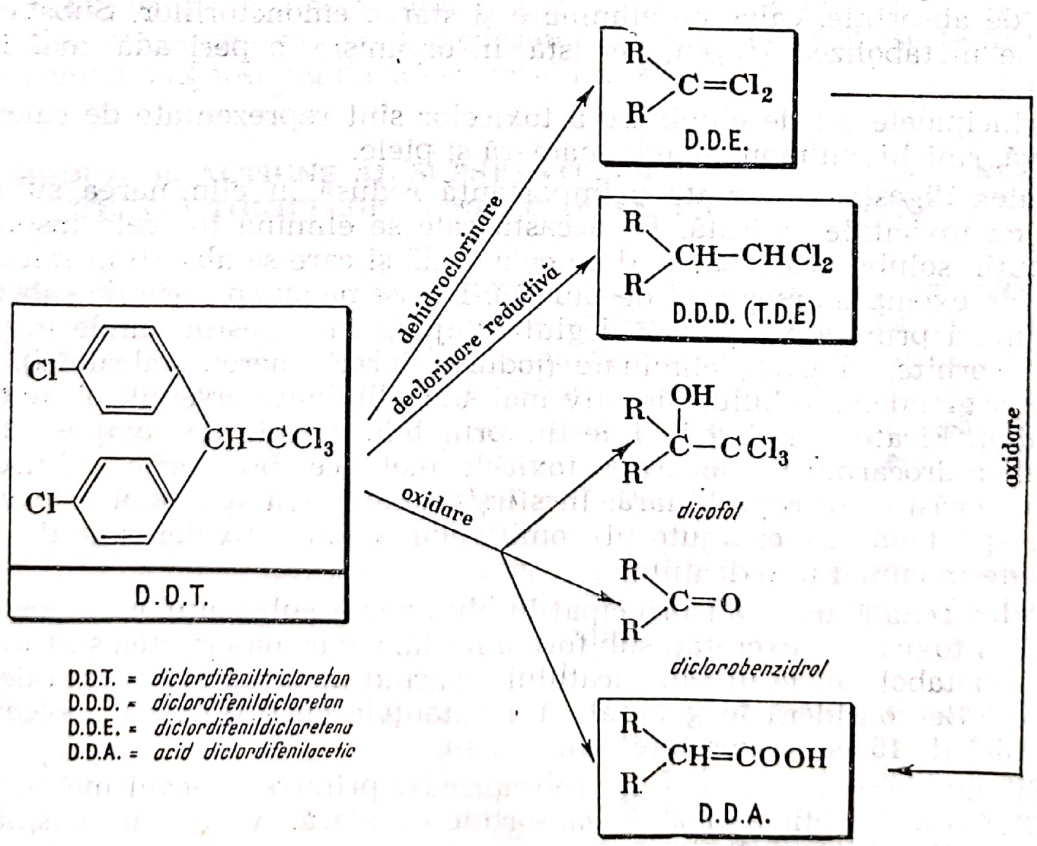


Fig. 10. Principalele procese metabolice ale DDT.

Scanned with OKEN Scanner

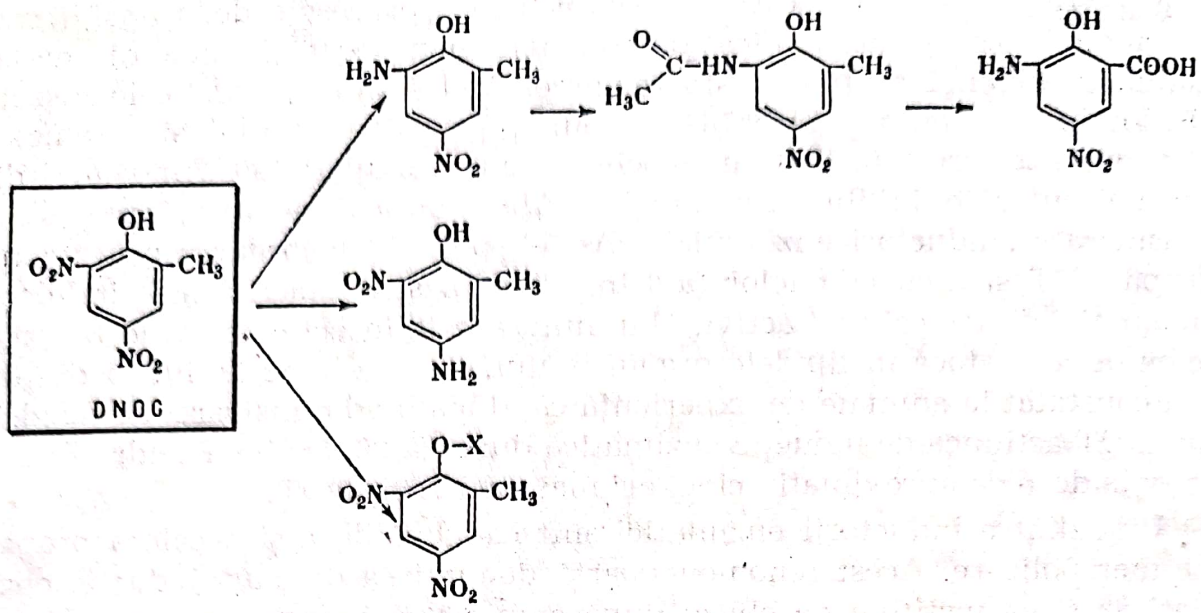


Fig. 11. Metabolizarea DNOC-ului.

1.10. ELIMINAREA TOXICELOR DIN ORGANISM

Substanțele toxice se elimină pe diverse căi, fie sub formă nemodificată, fie sub forma unor metaboliți rezultați în urma proceselor de biotransformare și conjugare. Viteza de eliminare depinde de tipul substanței toxice, calea de absorbție, calea de eliminare și starea emonctoriilor. Substanțele care se metabolizează greu, persistă în organism o perioadă mai îndelungată.

Principalele căi de eliminare a toxicelor sînt reprezentate de calea digestivă, rinichi, pulmon, glanda mamară și piele.

1 – **Calea digestivă** prezintă o importanță redusă în eliminarea substanțelor cu toxicitate ridicată. Pe această cale se elimină toxicele insolubile sau puțin solubile care pătrund pe cale orală și care se absorb în mică măsură (de exemplu arseniatul de plumb). De asemenea, o serie de substanțe se elimină prin salivă și prin deglutire ajung în intestin, unde în parte sînt resorbite, în parte eliminate (ioduri, clorați, mercur, alcaloizi). Prin secreția glandelor tubului digestiv mai sînt eliminate arsenul, bismutul și plumbul. Ficatul elimină în intestin prin bilă o serie de compuși toxici. Astfel, hidrocarburile clorurate, toxicele metalice, bromurile și stricnina se pot regăsi în secreția biliară. În sfîrșit, eliminarea spontană prin vomitarea spontană sau cu ajutorul vomitivelor și purgativelor sînt de mare utilitate în cursul intoxicațiilor.

2 – **Calea renală** are rolul principal în eliminarea substanțelor toxice. Unii compuși toxici sînt excretați sub forma inițială, dar majoritatea sînt în prealabil metabolizați la nivelul ficatului, apărînd în urină sub formă de metaboliți. Se consideră în general că substanțele cu o greutate moleculară mai mică de 150 sînt excretate prin rinichi.

Eliminarea renală a toxicelor se realizează prin trei mecanisme : filtrare glomerulară, secreție activă și reabsorbție tubulară. Aceste mecanisme pot fi influențate în mod dirijat, ceea ce poate reprezenta un adjuvant în tratamentul intoxicațiilor. În acord cu ecuația Henderson-Hasselbach, *p*H-ul

Scanned with OKEN Scanner

urinei și pKa pentru diverse substanțe sînt factori hotărîtori pentru reabsorbția tubulară. Acizii slabi și bazele slabe se reabsorb sub formă nedisociată, fracțiunea ionizată fiind eliminată odată cu urina. Modificarea *p*H-ului urinar în sensul dorit este folosită ca metodă de tratament. Filtrația glomerulară poate fi la rîndul ei intensificată cu ajutorul substanțelor diuretice.

Numeroase substanțe toxice sînt eliminate prin rinichi. Astfel, majoritatea sărurilor metalice sînt regăsite în urină, la fel ca și iodurile, nitrații, cloratul de potasiu, terebentina, coloranții, alcaloizii și o serie de pesticide. Examenul urinei are valoare de diagnostic.

3- **Calea pulmonară** servește la evacuarea toxicelor gazoase și volatile. Coeficientul de partiție sînge/aer are un rol hotărîtor în acest proces.

Sînt eliminate pe cale respiratorie o serie de substanțe printre care amintim : oxidul de carbon, acidul cianhidric, hidrogenul sulfurat, cloroformul, eterul, acetona, alcoolul și unii fenoli. Aerul expirat poate împrumuta mirosul caracteristic al produsului eliminat. Astfel, în intoxicațiile cu arsen și fosfor apare un miros de usturoi, iar în cele cu acid cianhidric un miros de migdale amare.

4- **Pielea** are rol în eliminarea unor toxice gazoase, volatile și a unor substanțe solide. Sărurile metalelor grele (arsen, plumb, mercur) se pot regăsi în secrețiile pielii, păr, lînă și unghii.

5- **Glanda mamară** reprezintă un organ de eliminare pentru numeroase toxice. Arsenul, plumbul, mercurul, iodul, nitrații, pesticidele, alcaloizii și diverși compuși de origine vegetală apar în lapte prezentînd un pericol pentru tineretul sugar sau pentru consumator. Laptele se folosește în mod curent pentru diagnosticul de laborator al intoxicațiilor.

1.11. MODUL DE ACȚIUNE AL SUBSTANȚELOR TOXICE. TOXICOGENEZA. ACȚIUNEA TOXICELOR PE DIFERITE APARATE SAU SISTEME

Compușii toxici își exercită acțiunea la nivelul componentelor celulare dar efectele se resimt la diverse țesuturi, organe și aparate. Deși efectele se generalizează la nivelul întregului organism, există totuși caracteristici particulare pentru fiecare substanță toxică. Exceptînd unii compuși care au capacitatea de a distruge toate țesuturile (acizi și baze corosive), celelalte acționează în general prin mecanisme biochimice și enzimatice efectele predominînd la un țesut, organ sau aparat.

La nivelul țesuturilor, toxicele prezintă o anumită afinitate. Acțiunea toxică avînd ca efect alterările tisulare, se poate produce în momentul pătrunderii substanței, în timpul difuziunii sale sau chiar în momentul eliminării. Uneori acțiunea se produce la distanță prin intermediul sistemului nervos vegetativ, realizînd sindrom de iritație Reilly.

Leziunile care se produc, sînt reprezentate în principal de congestii, hemoragii, degenerescențe și chiar necroze. În afara unor modificări funcționale inerente, se observă schimbări în forma, volumul, consistența și culoarea țesutului și organului care pot fi orientative sau chiar caracteristice pentru stabilirea diagnosticului. Astfel, atrofia galbenă acută a ficatului în intoxicațiile cu fosfor este considerată ca fiind specifică.

Scanned with OKEN Scanner

Pe baza electivității toxicelor pentru anumite țesuturi sau organe se poate vorbi de toxice renale (mercurul), hepatice (fosforul), nervoase (alcaloizii), cardiace (glucozizii cardiotonici). În cadrul țesutului, elementele cele mai diferențiate sînt cele mai vulnerabile.

Sistemul nervos se resimte în general după acțiunea oricărui toxic. Există însă numeroase substanțe care acționează direct asupra sa, unele asupra componentelor de relație centrale (stricnina) sau periferice (curarizantele), altele asupra celor vegetative (organofosforicele). La nivelul sistemului nervos central, diversele toxice pot acționa excitant (picrotoxina) sau deprimant (cloroformul). Diversele etaje als s. n. c. sînt efectiv afectate de toxice. Cafeina, camforul, amfetamina produc convulsii prin excitația scoarței. Pentetrazolul, nicetamida, lobelina sînt excitante bulbare. Stricnina își exercită acțiunea la nivelul măduvei spinării, mai precis la nivelul neuronilor Renshaw. Aceeași substanță afectează în mod diferențiat etajele sistemului nervos central. Astfel, cloroformul deprimă inițial scoarța, apoi centrii subcorticali, măduva și în final bulbul. Toxicele bulbare pot acționa asupra centrului respirator, fie excitant (lobelina, picrotoxina), fie deprimant (morfina).

La nivelul terminațiunilor nervoase, unele toxice întrerup fluxul motor (curarizante), altele pe cel senzitiv (cocaina). Simțurile pot fi afectate în mod electiv. Alcoolul metilic acționează asupra acuității vizuale iar streptomicina și dihidrostreptomicina asupra celei auditive.

Aparatul circulator se resimte prin acțiunea toxicelor asupra componentelor sale : sînge, vase, cord.

Atît plasma sanguină cît și elementele figurate suferă modificări de natură toxică. Coagulabilitatea sîngelui scade în intoxicațiile cu warfarină, oxalați, hirudină sau crește sub acțiunea veninului de viperă.

Elementele figurate roșii pot suferi diverse modificări :

— morfologice : anizocitoză, poichilocitoză, granulații bazofile (în intoxicațiile cronice cu plumb) și granulații Heins (în intoxicațiile cronice cu anilină) ;

— numerice : poliglobulie reală (oxid de carbon, arsen) sau prin hemoconcentrație (clor-cloropicrină-fosgen), hipoglobulie prin blocarea eritropoezei (fosfor, taliu, plumb) sau prin hemoliză (saponine, veninuri hemolitice) și hemoaglutinare (ricin, crotin).

Hemoglobina poate fi blocată de către oxidul de carbon (carboxihemoglobină) de nitriți, nitrați, clorați (methemoglobină) și de cianuri cu nitriți (cianmethemoglobină).

Elementele albe pot marca o leucopenie în intoxicații cu iperită, benzen, uretan, albastru de toluidină, sulfamide sau agranulocitoză în intoxicații cu dinitrofenol, acid arsenios, benzol, amidopirin.

Trombocitele pot fi reduse numeric, apărînd plachetopenie și purpură (benzen, stahibotriotoxicoză și pteridism).

Diverse constante sanguine, echilibrul ionilor de sodiu, potasiu, calciu și magneziu apar modificate într-o serie de intoxicații.

Asupra vaselor, unele toxice au acțiune constrictoare (secara cornută), altele dilatatoare (nitriții).

La nivelul cordului, toxicele modifică funcțiile inotropă, tonotropă, dromotropă și cronotropă, fie prin stimulare, fie prin deprimare. Unele

Scanned with OKEN Scanner

toxice opresc cordul în sistolă (glucozizi cardiotonici), altele în diastolă (muscarina, nicotina).

Aparatul respirator poate fi afectat prin acțiune locală, centrală și reflexă.

Gazele iritante (clor, clor-arsine, formaldehidă, bioxid de sulf) produc excitarea terminațiunilor nervoase de la nivelul aparatului respirator cu declanșarea unor reflexe motorii și secretorii. Apare strănut, tuse, bronhoconstricție, hipersecreție, congestie sau edem pulmonar, fenomene astmatiforme. Dacă acțiunea persistă apar semne de sufocare și asfixie.

Acțiune centrală se exercită la nivelul bulbului unde se găsește centrul respirator. Atît excitarea prelungită, cît și deprimarea pot avea ca rezultat final paralizia centrului respirator.

Asfixia poate fi urmarea unei acțiuni periferice sau centrale. Edemul glotei sub acțiunea unor iritante, bronhospasmul și astmul bronșic toxic pot produce asfixie prin lipsă de aer. Împiedicarea mișcărilor respiratorii prin contracția tetanică a mușchilor ce participă la respirație (stricnină) sau paralizia acestora (curarizante) au un efect identic. Blocarea hemoglobinei (carboxihemoglobină, methemoglobină și cianmethemoglobină) produc asfixie prin incapacitatea de fixare a oxigenului pe pigmentul sanguin. Inhibiția sistemelor de respirație celulară sub acțiunea cianurilor duce la asfixie prin anoxie tisulară.

Aparatul digestiv este afectat aproape în toate cazurile în care toxicul ajunge în organism pe cale orală. Toxicele iritante produc leziuni care merg de la simpla congestie, pînă la hemoragii, ulcere sau necroze ; apare hipersecreție, catar intestinal, colici abdominale, uneori vomă. Unele toxice care se elimină la nivelul mucoasei bucale (de exemplu mercurul) produc leziuni caracteristice.

Ficatul este organul cel mai greu afectat în intoxicații, prin funcția sa de metabolizare. El suferă procese de degenerescență granulară gravă în intoxicații acute cu fosfor și tetraclorura de carbon sau mai moderată în cele subacute și cronice (lupinism, saturnism, arsenicism). Aceste procese au ca rezultat final ciroza hepatică.

Aparatul uro-genital se modifică prin faptul că majoritatea toxicelor se elimină pe cale renală. Rinichii sînt cel mai grav afectați și în special epiteliile glomerulare și tubulare. Unele toxice produc congestie renală activă (nitrații), altele hemoragii (cantarida și terebentina) sau degenerescențe grave (mercurul). Diversele porțiuni ale nefronului pot fi afectate selectiv : cantarida lezează glomerulul (glomerulonefrită hemoragică), cromul, porțiunea anterioară, mercurul și uraniul porțiunea intermediară a tubilor contorți.

Aparatul genital resimte uneori acțiunea toxicelor. Sulfacuinoxalina produce leziuni degenerative la nivelul ovarului la păsări (A. Gherdan și colab., 1972). Toxina F_2 (fusariotoxicoză) induce sindrom estrogenic la scroafă. *Fusarium sporotrichoides* dă leziuni ovariene ireversibile, cu sterilitate putînd afecta la fel testicului și spermatogeneza (Volintir și colab., 1971).

Numeroase toxice traversează placenta și produc intoxicația fetusului.

Pielea reflectă adesea acțiunea unor substanțe toxice. Astfel o serie de compuși produc fotodermatoze (fenotiazina, plante toxice, fotosensibili-

Scanned with OKEN Scanner

zante), alopecie (acetat de taliu) sau onicoze (mercur, plumb, arsen, seleniu, anilină).

Termoreglarea poate fi influențată prin acțiunea toxicelor asupra diverselor componente care participă la acest proces complex : centrii termoregulatori cefalici și medulari, activitatea cardiovasculară, musculară și depurația cutanată.

Majoritatea toxicelor produc hipotermie. Există însă o serie de substanțe care produc hipertermie prin travaliu muscular crescut (stricnină, picrotoxină, diverse convulsivante) sau prin modificarea proceselor de fosforilare oxidativă (erbicidele dinitrofenolice).

1.12. MECANISMUL DE ACȚIUNE AL TOXICELOR

Agresiunea toxicului deși se reflectă la nivelul sistemului nervos și endocrin, se exercită asupra componenților biochimici celulari și în special asupra proceselor metabolice, creind așa-numitele „leziuni metabolice". Din păcate, stadiul actual al cunoștințelor nu a elucidat decît parțial mecanismele de producere a leziunilor metabolice sub acțiunea diverșilor compuși toxici. Totuși se cunosc numeroase acțiuni asupra componentelor celulare și subcelulare.

Toxicele cu acțiune asupra nucleului produc apariția unei codificări anormale a ADN, cu formarea unui ARN mesager modificat și o sinteză proteică anormală. Astfel acționează benzidina, ortotoluidina, dimetilanilina, α- și β-naftilamina, cromul, arsenicul și în general toate substanțele cancerigene. Barbituricele formează legături specifice de hidrogen extrem de puternice cu derivații de adenină și ARN. Colchicina și protoxidul de azot sînt inhibante ale mitozei.

Toxicele cu acțiune mixtă, nucleară și citoplasmatică, acționează asupra ambelor componente sau la limita dintre acestea. Halogenii au o acțiune ușoară asupra sintezei de ADN, dar inhibă maturarea celulară. Neuroleptice în doze toxice produc leziuni nucleare ireversibile, afectînd în același timp componentele citoplasmatice.

Toxicele citoplasmatice acționează asupra proceselor metabolice și schimburilor ce se desfășoară în interiorul celulei și între celulă și mediul extracelular. Metabolismul glucidic este frecvent influențat de toxice. Metabolizarea glucidelor se poate produce pe calea Embden-Meyerhof-Krebs sau pe calea pentozelor (fig. 12). Calea Embden-Meyerhof-Krebs (intramitocondrială) este o cale catabolică cu eliberare de energie, depolarizare (cu scăderea raportului K_i/K_e), creșterea tonusului și excitabilității, a stării de veghe. Calea pentozelor este exact opusul celei anterioare ; este calea anabolismului, a sintezelor, a repolarizării (cu creșterea raportului K_i/K_e), a relaxării, a hipotensiunii, a tahicardiei, hipotermiei și a somnului. Printre celulele din organism există unele care sînt prevăzute cu un echipament enzimatic capabil să orienteze metabolismul spre una sau alta dintre aceste căi. Astfel, neuronul și musculatura striată au orientare spre glicoliză Embden-Meyerhof-Kreb, pe cînd nevroglia spre calea pentozelor. Unele celule au echipament mixt și se orientează, după necesități, spre o cale sau alta. Placa turnantă este glucozo-6-fosfatul și utilizarea sa pe una

Scanned with OKEN Scanner

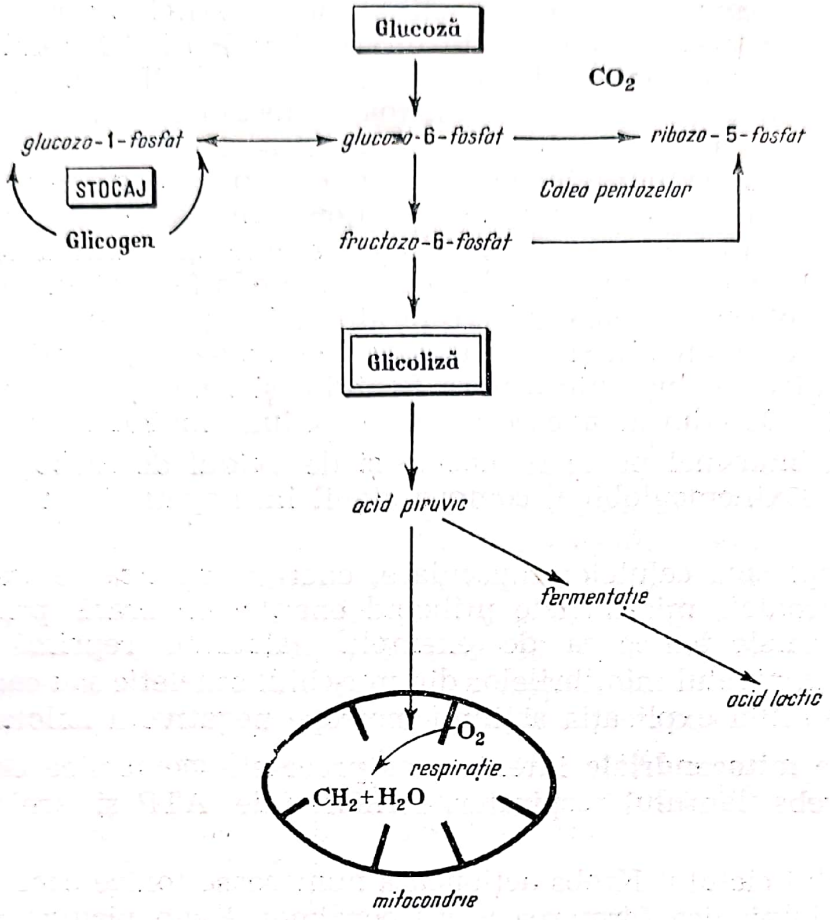


Fig. 12. Căile de metabolizare ale glucozei.

sau alta din căi este reglată de raportul NADPH/NADP. Creşterea raportului dă o orientare spre glicoliză, iar diminuarea lui orientează spre calea pentozelor.

Toxicele pot acţiona asupra glucozo-6-fosfat dehidrogenazei enzimă care este absolut necesară în oxidarea glucozo-6-fosfatului în prezenţa unei coenzime, NADP. Aceasta ar fi una din modalităţile de declanşare a anemiei hemolitice pe care o produc o serie de substanţe, cum ar fi albastrul de metilen, naftalina, acetanilida, fenacetina, nitrofuranul, sulfamidele, cloramfenicolul, dimercaptopropanolul şi altele.

Unele toxice sînt capabile de a oxida sau reduce NADP-ul. Pe baza acestei acţiuni ele orientează metabolismul celular pe una din căile amintite. Astfel, hidrochinona, eterul etilic, cloroformul, strofantina şi digitalicele orientează metabolismul glucidic pe calea Embden-Meyerhof-Krebs, pe cînd fenotiazinele, barbituricele, imipraminele şi chinidina orientează pe calea pentozelor.

Tot la nivel citoplasmatic, respectiv la nivelul hialoplasmei hematiilor, trebuie situată acţiunea methemoglobinizantă a toxicelor. Astfel, fierul bivalent de la nivelul hemului, capabil de a fixa oxigen ($Fe^{++} \rightarrow Fe^{+++}$), este oxidat de unele toxice în fier trivalent incapabil de a fixa oxigen luînd naştere methemoglobinemia, cu consecinţa sa firească, anoxia.

Scanned with OKEN Scanner

Numeroşi compuşi toxici au acţiuni methemoglobinizante. Astfel, acidul azotic, nitraţii, nitriţii, derivaţii nitraţi şi aminaţi ai fenolului, difenolii (pirocatechina, resorcina, hidrochinona), anilina, sulfamidele, hidrogenul sulfurat şi anhidrida sulfuroasă sînt toate substanţe methemoglobinizante. Derivaţii nitraţi ai benzenului (nitro-, dinitro- şi trinitrobenzen), pe lîngă că favorizează apariţia methemoglobinemiei, oxidează grupările tiolice ale globinei, diminuînd cantitatea de glutation redus şi produc hemoliză. Ca urmare a acţiunii lor apare cianoză, anemie, icter şi diminuarea circulaţiei periferice. Derivaţii nitraţi de toluen au acţiune la fel methemoglobinizantă dar în plus blochează enzimele respiratorii, în special cele de la nivelul s.n.c. Cloraţii de amoniu şi potasiu sînt methemoglobinizanţi şi hemolitici producînd efectele inerente asupra ficatului şi rinichilor. Se consideră că şi derivaţii DDT-ului ar avea o oarecare acţiune methemoglobinizantă.

Hemoglobina mai poate fi blocată şi de oxidul de carbon (CO), luînd naştere carboxihemoglobina, compus stabil incompatibil cu fixarea oxigenului.

În hialoplasma celulelor musculare, energia chimică se transformă în energie mecanică, miofibrilele utilizînd energia eliberată prin hidroliza ATP-ului. Unele toxice ca de exemplu halotanul reprimă activitatea ATP-azică la nivelul miofibrilelor din muşchiul scheletic sau cardiac. Aceasta este de altfel explicaţia acţiunii inotrope negative a halotanului.

Toxicele mitocondriale interferează procesele metabolice de la nivelul ciclului Krebs, lanţului respirator, formarea de ATP şi schimburile de membrană.

La nivelul ciclului Krebs acţionează numeroase toxice care au proprietatea de a împiedica formarea acetilcoenzimei A din piruvat şi deci formarea citratului. Fenotiazinele, care pot funcţiona ca donatori sau acceptori de electroni, inhibă oxidaţiile NAD-dependente, prin formarea unui complex fenotiazină-oxidază NADH. Clorpromazina inhibă dehidrogenaza succinică şi acil-CoA dehidrogenaza. Se pare că fenotiazona, un compus de degradare metabolică poartă responsabilitatea acţiunii toxice a fenotiazinelor. Alcoolul etilic produce carenţarea în tiamină.

Asupra lanţului respirator acţiunea toxicelor se exercită la nivelul mai multor enzime care participă la oxigenarea celulară.

Flavoproteinele lanţului respirator sînt inhibate de oxi- şi tiobarbiturice şi unii derivaţi fenotiazinici (trifluoperazina, trifluopromazina, clorpromazina, fluofenazina).

Citrocromii sînt inhibaţi de nitruri, hidrogen sulfurat, cianuri, actinomicină şi fenotiazine. Hidrogenul sulfurat acţionează asupra citocromului a. Cianurile blochează citocromul a_3. Actinomicina inhibă citocromul c. Fenotiazinele şi în special clorpromazina acţionează asupra NADH-citocrom c reductazei.

Lanţul chinonic este interferat de antivitaminele K (dicumarine) prin analogie de structură.

Consecinţele tulburărilor funcţionale ale respiraţiei mitocondriale vor fi diferite, în funcţie de tipul activităţii metabolice predominante în celulă. În celulele în care predomină calea pentozelor, va exista un timp orientarea spre acest tip de metabolism, în urma căreia se va forma $NADPH_2$,

Scanned with OKEN Scanner

dar acesta nefiind oxidat în continuare, ciclul se va bloca. În celulele în care predomină calea Embden-Meyerhof, ciclul Krebs se blochează rapid și se formează acid lactic în exces, care nu poate fi transformat în acid piruvic. Astfel, la mecanismul toxic de blocare a respirației celulare se adaugă și acidoza lactică.

În toate cazurile, indiferent de leziunea metabolică inițială, se produce o anoxie și o acidoză a tuturor celulelor din organism.

Intoxicațiile cu cianuri prin blocarea oxidațiilor de la nivelul citocromilor dau naștere la o anoxie tisulară și produc moartea prin asfixie celulară. Clinic, intoxicația acută se exteriorizează printr-o evoluție rapidă, oprirea respirației, aspect tetanic, midriază și stop cardiac.

Formarea ATP-ului este antagonizată de unii compuși cum sînt tetraclorura de carbon, glucozizii digitalici și tetraciclinele. Tetraclorura de carbon împiedică sinteza ATP-ului. Digitalicele inhibă ATP-aza acționînd ca toxice ale pompei de sodiu-potasiu. Aceasta explică de ce este diminuată polarizarea de membrană în repaus și este încetinită conductibilitatea, în special la nivelul celulelor nodale. Tetraciclinele reduc formarea ATP-ului, în special la nivelul celulelor hepatice. Ca urmare, apar tulburări în sinteza proteinelor și a enzimelor, modificări ale structurii de membrană și tulburări de permeabilitate, cu blocajul transportului de trigliceride, ceea ce duce la apariția steatozei și consecutiv citoliza hepatică.

Fosforilarea oxidativă este împiedicată de o serie de toxice care au acțiune mixtă asupra lanțului respirator și formării de ATP. Cloroformul, halotanul și în general halogenii interferează transportul electronic și controlul respirației intramitocondriale.

Una din funcțiile mitocondriale este de a cupla procesele oxidative (transportul de electroni), cu formarea de legături bogate în energie, ceea ce permite o depozitare a energiei sub formă de ATP. Substanțele toxice amintite, ca și o serie de alți compuși cum ar fi barbituricele, salicilații, fenotiazinele, dinitrofenolii și DNOC-ul, produc o acțiune decuplantă. Agenții toxici care împiedică procesul de cuplare pot acționa asupra ambelor componente (transport de electroni și formarea de legături macroergice) și produc fie blocarea funcțională a mitocondriilor, fie favorizează una din componente în raport cu cealaltă. Ca urmare poate apare fie o mărire a producției de căldură, fie o creștere a catabolismului cu oprirea funcționării celulei prin epuizarea substratului. Dinitrofenolii și DNOC-ul acționează prin creșterea producției de căldură. Barbituricele și în special tiobarbituricele au efect decuplant numai asupra celulelor nervoase.

Membrana mitocondrială are de suferit în urma acțiuni toxicelor care produc tulburări disfuncționale la nivelul mitocondriilor. Consecința acestora este destructurarea membranei. Diminuarea formării ATP-ului duce la tulburări de sinteză și la modificarea permeabilității membranei. Aceasta are ca rezultat pe plan structural umflarea mitocondriei.

Dintre toxicele care modifică permeabilitatea de membrană și produc umflarea mitocondriei, putem aminti : cuprul (Cu^{++}) care intră în interacțiuni stoichiometrice cu grupările SH ale membranei, chinina, cloroformul, diureticele mercuriale, barbituricele și analgezicele în doze toxice.

Ca urmare a modificării permeabilității membranei, acidul deltaaminolevulinic, care intervine în sinteza porfirinelor, este lăsat să treacă în

Scanned with OKEN Scanner

citoplasmă. Porfirinele au la baza sintezei lor, succinatul activat (prin C_oA) și glicina, a căror unire dă acidul α-amino-β-cetoadipic. Acesta prin decarboxilare dă acidul Δ-amino-levulinic, apoi porfobilinogen, care este utilizat la sinteza hemului mioglobinei, citocromilor, catalazelor etc. Acidul Δ-amnio-levulinic este un precursor al sintezei porfirinelor și a purinelor. Unele toxice blochează desaminarea oxidativă a acidului Δ-amino-levulinic, oprind sinteza de purine și orientînd acidul spre formarea de porfirine. Apare astfel în mitocondrie un exces de porfirine și o excreție crescută a acestora. Barbituricele în doze toxice și unele sedative produc o asemenea acțiune. Efecte similare sînt date de substanțele care blochează ciclul Krebs, care inhibă NAD-oxidaza și toxicele citoplasmatice : hexaclorbenzenul, acetatul de plumb, etionina și acidul orotic.

Reticulul endoplasmatic, format din membrane și ribozomi, cu rol în sintezele proteice și într-un număr foarte mare de procese enzimatice, suferă în mod inerent acțiunea substanțelor toxice, cu atît mai mult cu cît participă în mod activ la procesele de detoxifiere.

Leziunile toxice ale reticulului endoplasmatic se pot produce prin mai multe mecanisme : tulburări mitocondriale primitive cu diminuarea sintezei de ATP, leziuni de hipertrofie a reticulului și procese de inhibiție enzimatică directă.

Scăderea sintezei de ATP prin leziuni mitocondriale duce la diminuarea sintezelor lipoproteice, ceea ce se resimte la structurarea reticulului. Astfel acționează toxic tetraciclinele, care induc o steatoză hepatică medicamentoasă, cu vacuolizarea reticulului endoplasmatic, creșterea cantității de membrane netede și scăderea celor rugoase cu ribozomi. Halogenii produc tulburări metabolice cu modificări structurale în reticul. De exemplu, cloroformul produce dilatarea precoce a reticulului rugos, detașarea ribozomilor și scăderea sintezei proteice centrolobulare.

Numeroși compuși toxici induc o hipertrofie a reticulului endoplasmatic. Se pare că, pînă la un punct, această hipertrofie nu este patologică și ea ar fi o stimulare a activității enzimatice. Cînd cantitățile de substanțe care activează, depășesc limitele de toleranță, acțiunea devine toxică. Astfel acționează fenobarbitalul, alcoolul etilic, fosforul, DDT-ul, clorura de cupru, dimetilnitrosamina.

Acțiunea agenților toxici asupra reticulului endoplasmatic poate fi legată și de o inhibiție enzimatică directă. Astfel, unii compuși inhibă glucuroniltransferaza hepatică, dînd naștere la hepatite toxice cu eliberare de bilirubină. Ca exemplu, novobiocina supradozată sau în tratamente de lungă durată, dă naștere la o asemenea hepatită medicamentoasă.

Toxicul poate acționa și prin metaboliții săi. Aceștia iau naștere la nivelul reticulului endoplasmatic și își exercită asupra lui acțiunea toxică. De exemplu, tetraclorura de carbon (CCl_4), prin metabolizare dă naștere la un radical liber —CCl_3, care atacă punțile de metilen a lanțurilor laterale din acizii grași nesaturați ai lipidelor ce intră în structura reticulului endoplasmatic. În felul acesta, proprietățile fiziologice și biochimice ale reticulului se modifică nefavorabil.

Scanned with OKEN Scanner

Lizozomii suferă acţiunea unor substanţe toxice, dînd leziuni moleculare ireversibile. Membrana fosfolipidică a lizozomilor desparte numeroasele enzime hidrolitice care se găsesc în aceste organite, de substratul lor. Modificarea permeabilităţii membranei lizozomale sau, în caz extrem, ruperea acesteia, duce la punerea în libertate a enzimelor, care atacă constituenţii principali ai celulei : nucleotide, proteine, glucide şi lipide. În final rezultă citoliza.

Cel mai important factor de fragilizare a membranei lizozomale (ca şi a altor membrane) este anoxia. Majoritatea substanţelor care modifică permeabilitatea de membrană acţionează prin dereglarea respiraţiei celulare (leziuni mitocondriale) şi a producţiei de energie. ATP-ul este indispensabil menţinerii permeamilităţii selective a membranei. În toate cazurile cînd intervine anoxia şi acidoza celulară, lizozomii eliberează enzimele lor litice.

Dintre substanţele care modifică permeabilitatea membranei lizozomale amintim : toxicele hepatice (CCl_4 duce la ruptura lizozomului şi hepatoliză), sulfatul de streptomicină, sulfatul de protamină, 2,4-dinitrofenolul, digitalina şi sărurile biliare. Acestea pot da naştere la tulburări mai simple, cum ar fi modificarea permeabilităţii pentru apă şi electroliţi, dar pot merge pînă la eliberarea de enzime hidrolitice cu degradare celulară sau necroză celulară. Acţiunea de degradare este rapidă asupra organitelor celulare, cum ar fi mitocondriile şi microzomii, şi mai lentă asupra nucleului.

Membranele celulare şi intracelulare suferă adesea o acţiune toxică produsă de diverse substanţe. Rolul lor deosebit de important în controlul schimburilor, transportul activ şi pasiv, face ca intoxicaţia produsă la acest nivel să ia un caracter grav. În membranele mitocondriale se produce probabil cuplarea oxidărilor cu fosforilările. Reticulul endoplasmatic este indispensabil în sinteza proteinelor şi aici se desfăşoară o importantă activitate enzimatică. Membrana lizozomală menţine la nivelul organitului enzimele litice, evitînd astfel necroza celulară. Leziunile biochimice produse la nivelul acestor membrane au un caracter vital în activitatea celulară.

Toate membranele au unele caractere comune : conţin fosfolipide şi grupări SH, care sînt fundamentale pentru integritatea lor. În aceste condiţii un agent toxic va putea leza mai multe membrane sau mai mulţi agenţi toxici vor putea acţiona asupra aceleiaşi membrane. Toxicele care au proprietatea de a produce tulburări la nivelul grupărilor SH, esenţiale integrităţii membranelor, modifică permeabilitatea acestora şi creează intoxicarea celulei.

1.13. LEZIUNILE BIOCHIMICE (METABOLICE)

Dacă se încearcă analiza mai pe larg a leziunilor metabolice produse de substanţele toxice, se constată că intervin procese foarte complexe, unele fiind încă parţial sau total necunoscute. Astfel, intoxicaţia cu uree la rumegătoare este elucidată pînă la momentul transformării compusului

Scanned with OKEN Scanner

în amoniac şi absorbţia acestuia în sînge. Se ştie că amoniacul este răspunzător de intoxicaţia care se produce prin acţiunea sa la nivel celular. Nu se cunoaşte însă, exact, prin ce mecanisme îşi exercită efectul. Există o serie de ipoteze privind acţiunea toxică la nivel metabolic :

— epuizarea α-ceto-glutaratului din ciclul tricarboxilic Krebs (Bessman şi Bessman, 1955) ;

— împiedicarea decarboxilării piruvatului şi α-cetoglutaratului (Mc Khann şi Tower, 1961) ;

— scăderea cantităţii de NADH (Worcel şi Erecinska, 1962) ;

— epuizarea ATP-ului în procesul de sinteză a glutaminei din amoniac (Weil-Malherbe, 1962) ;

— epuizarea fosfocreatinei în celulele nervoase din aria bazilară a creierului şi consecutiv scăderea cantităţii de ATP (Schenker şi Mendelson, 1964 ; Schenker şi colab., 1967) ;

— alterarea metabolismului energetic în celulele hepatice, cu o scădere a activităţii enzimatice, afectînd în special carbamil-sintetaza, ornitin-transcarbamilaza şi arginaza (Chalupa şi colab., 1970) ;

— activitatea oxidării enzimei NADH şi ca urmare inhibarea convertirii acidului izocitric în acid oxalsuccinic, blocînd ciclul Krebs. Aceasta ar explica privaţiunile energetice la nivel celular (Prior şi colab., 1970) ;

— tulburări în metabolismul potasiului a cărui niveluri sanguine scad după absorbţia amoniacului, în timp ce magneziemia rămîne nemodificată (Soar şi colab., 1973) ;

— formarea în sînge de fosfaţi amoniaco-magnezieni, care duc la carenţa celulară de fosfor (cu tulburări energetice în special în ţesutul nervos) şi magneziu (încetinirea proceselor energetice din ciclul Krebs, creşterea excitabilităţii neuromusculare cu manifestări convulsive).

Trecerea în revistă a celor mai importante ipoteze privind toxicitatea amoniacului ne dă imaginea complexităţii proceselor biochimice care sînt interferate în timpul intoxicaţiei. Toate ipotezele se bazează pe rezultate experimentale şi probabil că fenomenele toxice sînt o însumare a alterărilor metabolice arătate mai sus.

Din fericire există o serie de intoxicaţii a căror mecanisme sînt bine elucidate.

Intoxicaţia cu compuşi organofosforici. Aceşti compuşi se bazează pe blocarea colinesterazei în urma căreia acetilcolina nu mai poate fi hidrolizată, producîndu-se astfel acumularea sa. Într-o asemenea situaţie acetilcolina acţionează ca un toxic.

Sinteza acetilcolinei se realizează din colină şi radical acetil cedat de acetil-coenzima A. Mediatorul chimic odată format şi ajuns la nivelul membranei presinaptice este eliberat în timpul excitaţiei sub forma de cuante în spaţiul sinaptic, pentru a acţiona asupra receptorilor colinergici de la nivelul membranei postsinaptice, transmiţînd influxul nervos.

Acetilcolinesteraza, enzima ce are rolul de a hidroliza rapid acetilcolina, se fixează pe substrat, dînd un complex enzimă-substrat. Acest fapt este

Scanned with OKEN Scanner

posibil deoarece moleculele de acetilcolină și de colinesterază au structuri complimentare. Enzima are două zone specifice : una anionică, cu sarcină electronegativă și una esterazică. Acetilcolina are în structura sa un amoniu cuaternar, care avînd sarcină pozitivă se va lega de partea anionică a enzimei, iar în extrema opusă o legătură ester, care se va cupla la partea esterazică (fig. 13). Printr-o migrație a unui H^+ de la punctul esterazic al enzimei la mediator este refăcută colina, care se eliberează de la enzimă și rămîne colinesterază acetilată. Aceasta, cu o moleculă de apă, printr-o hidroliză spontană, eliberează acidul acetic, devenind din nou enzimă liberă (colinesterază regenerată). Tot acest proces complex se realizează cu o rapiditate extremă, respectiv în 10^{-6} secunde.

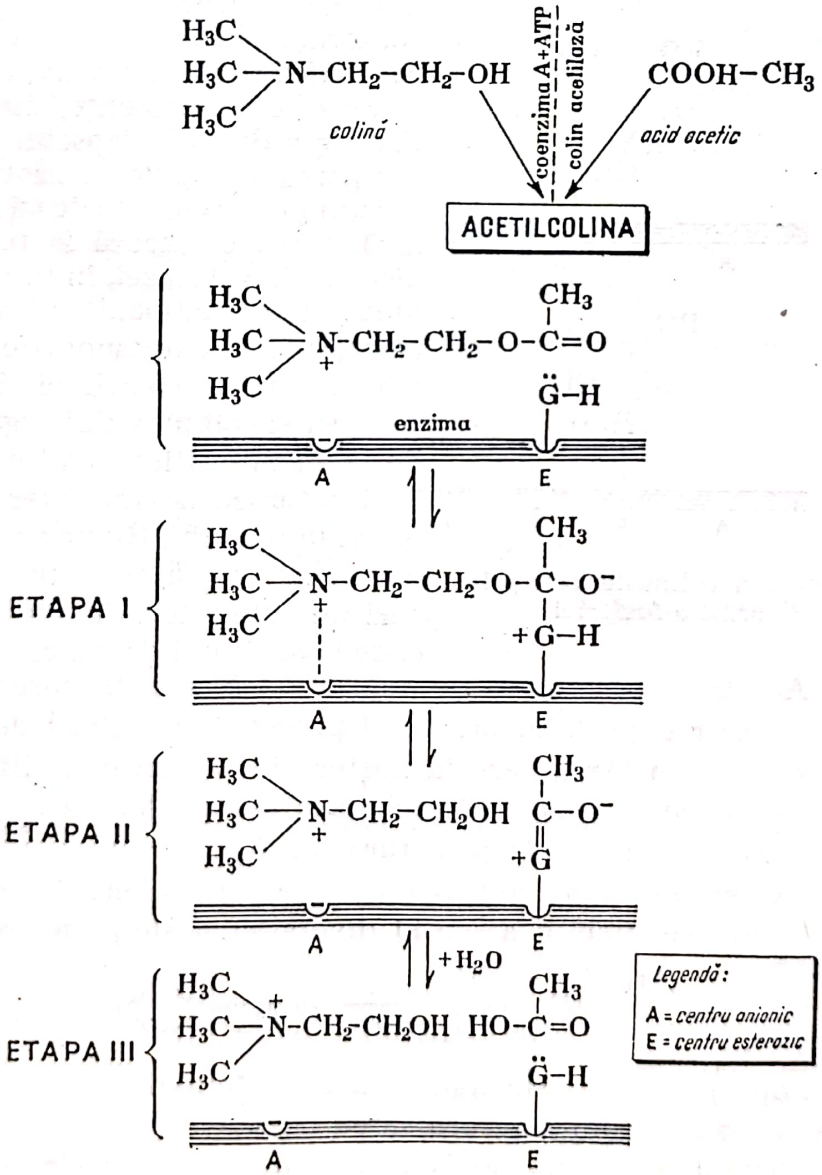


Fig. 13. Reacția dintre acetilcolină și colinesterază.

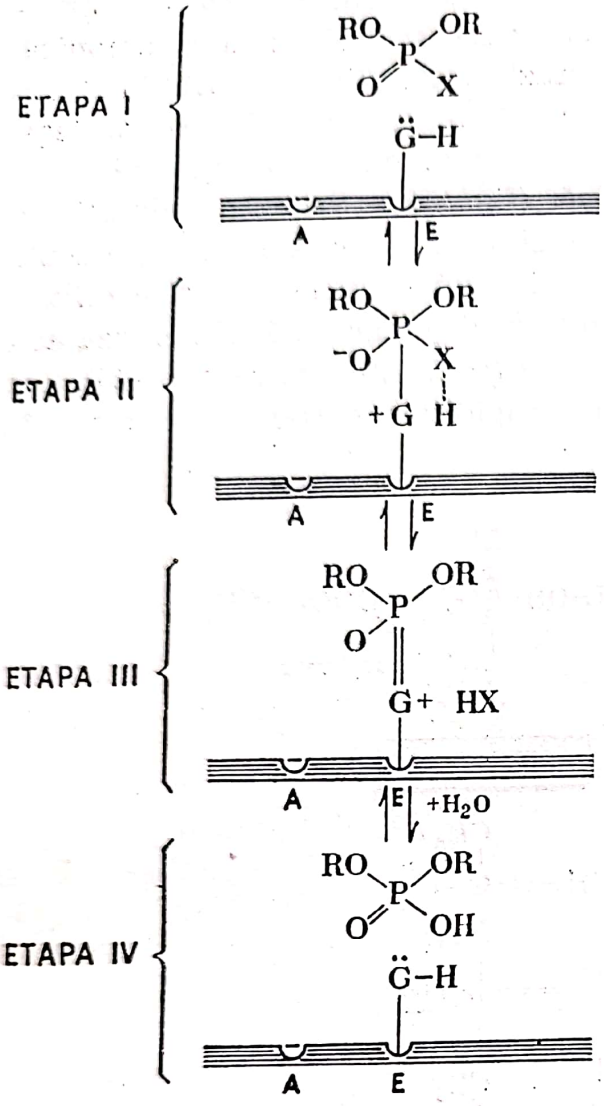
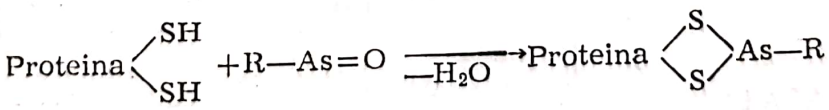


Fig. 14. Blocarea colinesterazei prin compuşi organo-fosforici.

Pesticidele organofosforice au proprietatea de a se fixa la zona esterazică a colinesterazei, blocînd astfel enzima (fig. 14). Astfel inactivată, colinesteraza se reface foarte încet (săptămîni sau luni), legăturile fiind stabile şi hidroliza efectuîndu-se extrem de greu. W i l s o n a fost acela care a încercat găsirea unor substanţe care să acţioneze asupra colinesterazei fosforilate, desfăcînd complexul şi eliberînd enzima de organofosforic. Între substanţele testate, hidroxilamina s-a dovedit a fi eficace. Dar ea activează numai la nivelul zonei esterazice. Pornind de la ideea că un compus cu azot cuaternar similar cu cel al acetilcolinei s-ar dovedi mai activ, au fost realizate cîteva substanţe, dintre care 2 PAM s-a dovedit deosebit de eficace. Gruparea metil de la azot îi conferă acestuia o sarcină pozitivă (N cuaternar), care se fixează la partea anionică a colinesterazei, în timp ce hidroxidul ajunge la locul de legătură dintre complexul organofosforic şi partea esterazică a enzimei. Se produce desfacerea complexului organofosforic de la enzimă şi legarea lui la 2-PAM. Colinesteraza devine liberă, fiind reactivată (fig. 15) Numeroase alte substanţe au fost sintetizate ca reactivatori de colinesterază. Ele vor fi descrise la capitolul de tratament general.

Arsenul. Acesta îşi realizează acţiunea toxică prin blocarea funcţiilor tiolice ale enzimelor şi proteinelor. Acest proces este realizat de compusul numit arsen-oxid (—AsO=), care ia naştere în organism indiferent dacă substanţa este derivat de arsen trivalent sau pentavalent. Cunoscînd faptul că numeroase enzime au în structura lor funcţii tiolice şi că acestea joacă un rol extrem de important în procesele metabolice, devine explicabilă gravitatea intoxicaţiei cu arsen şi diversitatea simptomelor întîlnite.



Dimercaptopropanolul, o substanţă cu două funcţii tiolice, este capabil să desfacă arsen-oxidul din legătura sa cu enzimele şi proteinele organismului şi să-l lege de molecula sa. Pentru aceasta este folosit ca antidot în intoxicaţiile cu arsen sau alte substanţe tioloprive.

Scanned with OKEN Scanner

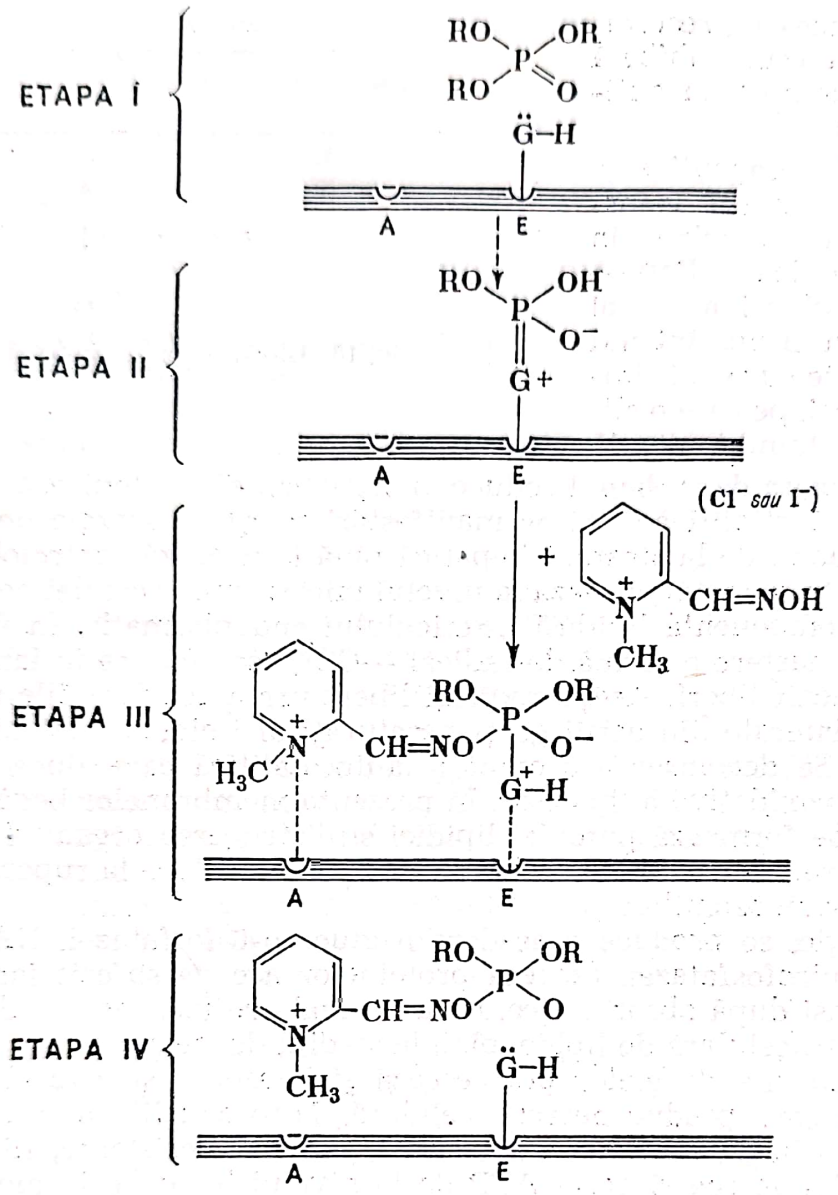


Fig. 15. Reactivarea colinesterazei.

Cianurile. Produc intoxicații foarte rapide, astfel încît animalul poate muri în cîteva minute. Se poate deduce de aïci că acțiunea lor are ca rezultat blocarea unor procese metabolice fundamentale. Într-adevăr ele inhibă respirația celulară ducînd la moartea celulei prin anoxie. Ele acționează la nivelul citocromilor, blocînd procesele de oxidoreducere.

Citocromii au rol fundamental în respirația celulară, ei fiind purtători de electroni. În structura lor există Fe care se găsește cînd sub formă feroasă (a cîștigat un electron), cînd sub forma ferică (a pierdut un electron). În citoplasma celulară, citocromii cedează electronii lor, aceștia se combină cu protonii din mediu și cu oxigenul și dau apă, care este termenul final al respirației celulare. Aceasta se realizează însă sub acțiunea unei enzime, citocromoxidază, care activează oxigenul și permite astfel combinarea sa. Această enzimă, esențială pentru respirația celulară, este blocată de ionul cianură care se fixează la fierul trivalent pe care îl con-

ţine. Prin aceasta, respiraţia celulară este inhibată şi celula moare prin axfixie (fig. 16).

Metodele terapeutice de antidotism vizează transformarea hemoglobinei în methemoglobină ($F^{++} \rightarrow F^{+++}$), fierul trivalent al acestuia din urmă intrînd în competiţie cu cei ai citocromoxidazei, pe care o eliberează, preluînd ionii CN^-.

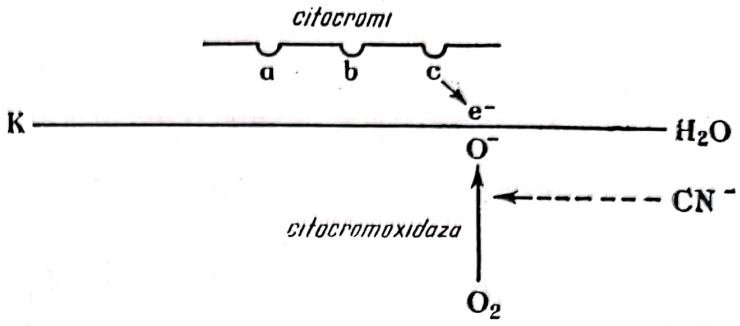


Fig. 16. Blocarea citocromoxidazei.

Tetraclorura de carbon. Produce în organism efecte toxice, traduse printr-o hepatită citolitică a căror manifestări merg în funcţie de cantitatea care a acţionat, de la steatoză hepatică pînă la necroză centrolobulară.

Substanţa se metabolizează la nivelul microzomilor celulei hepatice, respectiv în componenţa lipidică a reticulului endoplasmatic. În urma metabolizării ia naştere o formă de radical —CCl_3 care induce în lanţ formarea de alţi radicali liberi. Aceşti radicali liberi vor ataca funcţiile metilen ale lanţurilor laterale din acizii graşi nesaturaţi ai lipidelor reticulului endoplasmatic. Se declanşează o oxidaţie autocatalitică care duce la descompunerea peroxidativă a lipidelor. În prezenţa membranelor bogate în lipide şi oxigen, se formează peroxizi lipidici şi distrugerea organitelor celulare. La nivelul reticulului endoplasmatic leziunile vor duce la ruperea acesteia, cu dispersia ribozomilor.

Enzimatic, se produce o scădere a glucozo-6-fosfatazei, NADP-reductazei şi a pirofosfatazei. Sinteza proteinelor are de suferit iar reducerea acizilor graşi după absorbţia celulară nu mai are loc, ceea ce duce la acumularea intracelulară de lipide, pînă la stadiul de steatoză.

Alterările membranelor progresează şi lizozomii se rup eliberînd enzime litice care produc necroză celulară. Mitocondriile avînd membrană dublă cu un bogat material antioxidant, sînt mai rezistente, fiind distruse ultimele. Reducerea sintezei ATP de la nivelul lor duce la modificarea şi mai profundă a permeabilităţii de membrană.

Tratamentul intoxicaţiilor cu tetraclorura de carbon se poate deduce, ca şi în celelalte cazuri, din leziunile metabolice care se produc. Este nevoie de a se administra compuşi protectori contra peroxidaţiei lipidice şi factori de sinteză proteică. Astfel, vor fi folosite tranchilizante fenotiazinice, antioxidante, metionină, colină, betaină ca agenţi de metilare, glucocorticoizi ca protectori lizozimali, purine şi pirimidine ca precursori de ATP.

1.14. SIMPTOMATOLOGIA INTOXICAŢIILOR

Intoxicaţiile au adesea o simptomatologie complexă, astfel că de multe ori este foarte greu de a stabili un diagnostic numai pe criterii clinice. Simptomatologia are o valoare indicativă pentru diagnostic, fiind necesară coroborarea semnelor clinice cu datele anamnetice, modificările morfopatologice şi examenul de laborator.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluţia clinică a intoxicaţiilor cunoaşte forme supraacute, acute, subacute şi cronice.

Substanţele toxice se pot grupa, în oarecare măsură, pe baza principalelor simptome pe care le produce.

Simptomele generale ca slăbire sau cahexie intervin în intoxicaţii cronice cu iod, arsen şi metale grele.

Temperatura poate fi crescută sau scăzută. Substanţele convulsivante şi unii nitroderivaţi, cum ar fi DNOC-ul, produc hipertermie. Majoritatea toxicelor au însă un efect hipotermic.

Simptomele nervoase. Se disting prin stări de supraexcitaţie cu convulsii şi stări de hipoexcitabilitate, putînd progresa pînă la stadii comatoase.

Stări de supraexcitaţie cu convulsii se întîlnesc în intoxicaţiile cu organofosforice, organoclorurate, cafeină, camfor, pentetrazol, stricnină, picrotoxină, plumb, nitraţi şi nitriţi, cianuri, fenoli, nitrofenoli, santonină, metaldehidă şi o serie de plante toxice.

Stări de hipoexcitabilitate putînd ajunge pînă la comă apar în intoxicaţiile cu oxid de carbon, fosfură de zinc, narcotice, hipnotice, sedative, nicotină, alcooli, atropină, hioscină şi hiosciamină.

Simptomele neurovegetative. Pot contura hipervagotonia sau hipovagotonia.

Hipervagotonia se caracterizează prin mioză, bradicardie, respiraţia astmatiformă (bronhospasm), hipersecreţia glandelor exocrine şi hiperkinezia musculaturii netede. Este produsă de compuşii organofosforici, muscarină, fluoroacetat şi parasimpaticomimetice.

Hipovagotonia, caracterizată prin midriază, tahicardie, hipochinezia musculaturii netede şi hiposecreţia glandelor exocrine, este propusă de atropină, hiosciamină şi o serie de plante toxice care conţin aceşti alcaloizi (mătrăgună, ciumăfaie, măselariţă).

Incoordonări ale mişcărilor. Sînt produse de plumb, cianuri, nitraţi, nitriţi, fenotiazină, acid boric, oxalaţi, oxid de carbon şi săruri de amoniu. O serie de plante toxice, cum ar fi *Bryonia dioica, Pteridium aquilinum,* unele specii de *Lupinus* şi *Senecio* produc asemenea manifestări clinice.

Simptomatologia respiratorie. Se caracterizează prin tahipnee, bradipnee şi dispnee.

Tahipneea apare sub acţiunea nicotinei, ureei, sărurilor de amoniu, apomorfinei, atropinei (în prima fază), a toxicelor centrului respirator, a celor care blochează hemoglobina şi fermenţii respiratori.

Bradipneea este produsă de seleniu, hipnotice, narcotice, morfină, atropină (faza a doua) hioscină şi hiosciamină.

Dispneea apare în faza finală a intoxicaţiilor cu oxid de carbon, hidrogen sulfurat, nitraţi, nitriţi, sulfamide, bioxid de sulf, fosfură de zinc, cianuri şi toxice neurovegetative.

Edemul pulmonar este caracteristic pentru ANTU.

Aerul expirat poate avea miros de migdale amare (acid cianhidric şi glucozizi cianogenetici) usturoi (fosfor, arsen), fenol (creolină, fenoli) sau de urină de şoarece (cucută).

Simptomele circulatorii. Sînt întîlnite aproape în toate intoxicaţiile. Colapsul cardiac reprezintă finalul majorităţii intoxicaţiilor grave. Bradicardia apare sub acţiunea anticolinesterazicelor, iar tahicardia sub acţiu-

Scanned with OKEN Scanner

nea parasimpaticoliticelor și simpaticomimeticelor. Pulsul bigeminat este caracteristic intoxicațiilor digitalice.

Simptomele digestive. Acestea sînt aproape nelipsite în cazurile cînd toxicul pătrunde pe cale orală dar pot apare și după absorbția pe alte căi. Principalele simptome întîlnite sînt :

— hipersalivație, compuși organofosforici, muscarină, parasimpaticomimetice ;

— stomatite, substanțe caustice, cantaridă, mercur și săruri de mercur ;

— vomismente, diaree și colici abdominale, sărurile metalelor grele (mercur, arsen, stibiu, cupru, zinc, bariu, crom, taliu), acizi puternici și alcali, halogeni, cloraţi, fluoruri (intoxicații acute), fosfor, antihelmintice (extract de ferigă masculă, kamala, diclorfen, tetraclorura de carbon, ulei de terebentină), fenoli, cantaridă, hidrocarburi, numeroase plante toxice.

Dintre simptomele hepatice se pot aminti stările de icter grav (fosfor, tetraclorură de carbon, cloroform, trifoi hibrid, lupin) și ciroză hepatică (alcooli, *Senecio* sp.).

Simptomele urinare. Ele pot evidenția congestie renală activă cu poliurie și hematurie (cantaridă, nitrați) sau oligurie, anurie, cilindrurie (săruri de mercur și uraniu).

Simptomele cutanate. Fotodermatoze : fenotiazină, tripaflavină, albastru de metilen, rivanol, sulfamide, tetracicline, gudron de huilă, plante toxice („feriga masculă", cucuta, sunătoarea, piciorul cocoșului, virnanțul, sulfina) ; pitiriazis, exantem, alopecie : taliu. Arsuri, veziculație, pustulizație, necroză : acizi tari, toxice caustice.

Modificări de culoare ale pielii : roșie-vișinie (oxid de carbon, cianuri), brună (argirism, substanțe methemoglobinizante), galbenă (toxice icterigene hepatice și hematice).

Tulburări locomotorii (șchiopături). Se întîlnesc în : ergotism, intoxicații cronice cu fluor și seleniu.

1.15. MODIFICĂRI ANATOMOPATOLOGICE

La deschiderea cadavrului se pot remarca uneori modificări specifice unor intoxicații cum ar fi cele de aspect, culoare, miros sau leziuni caracteristice. Astfel se pot observa fosforescența la întuneric (fosfor), culoare galbenă a țesutului (toxice icterigene hepatice și hematice) sau modificări de culoare ale sîngelui : negru și necoagulat (toxice asfixice), brun-ciocolatiu (methemoglobinizante), negru-verzui (acid sulfuric) roșu-vișiniu (oxid de carbon). Coagularea masivă a sîngelui indică o intoxicație cu veninuri, pe cînd hemoragiile sînt semnul intoxicațiilor cu warfarină, dicumarol, sulfină.

Conținutul stomacal poate fi negricios (acid sulfuric, toxice corosive), albastru-verzui (cupru), galben (acid picric) sau galben portocaliu (crom).

Ficatul poate prezenta o degenerescență grasă masivă, atrofie galbenă acută (fosfor), degenerescență difuză mai puțin intensă (cloroform, metale grele, lupin, trifoi hibrid) sau ciroză (senecină).

Edemul pulmonar masiv este semn caracteristic al intoxicațiilor cu derivați de tiouree (ANTU).

La nivelul rinichiului se pot întîlni nefroze necrotice (săruri de mercur și uraniu), nefroze hemoragice (cantaridă) sau leziuni congestive (nitrați).

Scanned with OKEN Scanner

Urina poate avea o culoare galben-închis (acid picric, santonină, fenacetină), verde închis (fenoli) sau roşie (fenothiazină). Unele toxice pot produce hematurie (nitraţi şi cloraţi, lupin şi ferigă de cîmp) sau hemiglobinurie (muştar sălbatic, cloraţi şi cupru).

1.16. DIAGNOSTICUL

Stabilirea diagnosticului în intoxicaţii se bazează pe o anamneză atentă şi coroborarea semnelor clinice şi morfopatologice cu unele examene de laborator. În unele cazuri, identificarea toxicului este singurul criteriu pe baza căruia se poate pune un diagnostic cert.

1.17. TRATAMENTUL INTOXICAŢIILOR ÎN GENERAL

Efectuarea unui tratament în intoxicaţii, mai ales în cele cu caracter acut, trezeşte adesea ideea unei curse contra cronometru, în care rapiditatea şi promptitudinea intervenţiei reprezintă factori hotărîtori în salvarea vieţii animalului.

Mijloacele generale nespecifice. Dintre metodele de tratament nu trebuie omise cele cu caracter general, în special cele prin care se încearcă îndepărtarea toxicului de la nivelul organismului. În acest scop se folosesc spălăturile gastrice, vomitivele şi purgativele.

Spălăturile gastrice se efectuează cu ajutorul sondelor nasoesofagiene sau bucoesofagiene, prin care se introduc în stomac soluţii de ser fiziologic sau soluţii în care se adaugă antidoturi generale, după care conţinutul stomacal se evacuează prin sifonaj.

Substanţele vomitive se utilizează la suine şi carnivore, specii care pot efectua în mod normal vomitarea. Ele se pot asocia cu lavajele gastrice şi folosirea antidoturilor generale. În tabelul 5 sînt enumerate principalele substanţe vomitive folosite în intoxicaţii la animale. Alegerea vomitivului se face în funcţie de specie şi de natura toxicului.

Purgativele sînt recomandate în toate cazurile în care toxicul se găseşte în intestin. Alegerea purgativului trebuie făcută neapărat în funcţie de compusul toxic, asocierile greşite putînd agrava intoxicaţia. Cel mai frecvent se folosesc purgativele saline. În tabelul 6, sînt trecute purgativele care se recomandă în intoxicaţii la animale. Purgativele uleioase sînt contraindicate în toate cazurile cînd substanţa toxică este liposolubilă, iar substanţele neuroreflexe în intoxicaţiile cu manifestări nervoase cu predominanta colinergică.

1.17.1. ANTIDOTURI GENERALE ŞI SPECIFICE UTILIZATE PENTRU NEUTRALIZAREA SUBSTANŢELOR TOXICE

1.17.1.1. Administrarea de antidoturi înainte de absorbţie

Substanţele toxice ajunse în contact cu organismul trebuie de urgenţă inactivate. În cazul celor care se găsesc pe tegument sau mucoasele aparente se vor folosi antidoturi incluse sub formă de soluţii realizînd în acest fel neutralizarea şi spălarea toxicului. Astfel, în cazul acizilor se fac spă-

Substanţe vomitive folosite în intoxicaţii *Tabelul 5*

Tipul de acţiune	Substanţa vomitivă	Posologie			Calea de administrare
		Porc	Cîine	Pisică	
Vomitive reflexe (periferice)	Apă călduţă	100—500 ml	50—300 ml	20—50 ml	Oral (breuvaj sau cu linguriţa)
	Clorură de sodiu soi 7,5% (de preferat sol, călduţă)	50—200 ml	20—100 ml	10—30 ml	Oral
	Sulfat de cupru 1% (se poate adăuga una parte zahăr) Sulfat de zinc 1%	50—100 ml —	10—60 ml 5—50 ml	5—30 ml 3—15 ml	Oral Oral
Vomitive centrale	Apomorfina (clorhidrat)	0,03 mg/kg (rezult. incerte)	0,1 mg/kg 0,06 mg/kg	0,5 mg/kg rezult. slabe)	s.c. i.m.
	Veratrina (sulfat)	7,5—10 mg	—	—	s.c.
	Sulfathiazol sol. 20%	—	5—10 ml	—	i.v.
Vomitive mixte	Radix Jpecacuanthae pulv. (pilule) sirop 7,5%	1,0—4,0 g 15—50 g	0,5—2,0 g 7—30 g	0,25—0,75 g 4—10 g	Oral
	Rhizoma Veratri	0,5—2,0 g	0,05—0,3 g	—	Oral

Scanned with OKEN Scanner

Principalele purgative folosite în intoxicații *Tabelul 6*

Tipul de compuși	Substanță purgativă	Posologie						Cale de administrare
		Bovine	Cabaline	Porc	Oi, capre	Cline	Pisică	
Purgative (saline osmotice)	Sulfat de sodiu	300—600 g	250—500 g	20—60 g	25—50 g	5—10 g	1—4 g	Oral
	Sulfat de magneziu	500—800 g	300—600 g	30—100 g	30—50 g	10—15 g	2—6 g	Oral
Purgative uleioase	Ulei de ricin	500—800 ml	250—500 ml	30—150 ml	50—100 ml	15—50 ml	10—15 ml	Oral
	Ulei de parafină	2—3 l	1—2 l	100—500 ml	200—400 ml	20—30 ml	5—15 ml	Oral
Purgative parasimpaticomimetice (colinergice)	Vasoperif. sol. 1‰	3—6 ml	2—4 ml	0,5—1 ml	0,5—1 ml	0,5—2 ml sol. 0,1‰	0,1—0,5 ml sol. 0,1‰	s.c.
	Pilocarpină clorhidrică sol. 1%	5—10 ml	3—8 ml	1—3 ml	1—2 ml	0,2—0,5 ml	0,1—0,2 ml	s.c.
	Arecolina bromhirică sol. 1%	3—6 ml	2—6 ml	0,5—2 ml	0,5—1,5 ml	0,2—0,5 ml	0,1—0,2 ml	s.c.

Scanned with OKEN Scanner

lături cu apă de var, apă amoniacală, soluții diluate de NaOH, în timp ce causticele bazice vor fi neutralizate cu soluții diluate de acid acetic sau acid clorhidric.

La nivelul mucoaselor aparente, neutralizarea și îndepărtarea compușilor toxici se face folosind substanțe ce acționează cît mai puțin iritant. De exemplu, în arsurile globului ocular și mucoasei conjunctivale cu var nestins și lapte de var, se fac spălături cu acid boric sau soluție zaharată, după care se irigă zona timp de 10—15 minute cu apă distilată sau ser fiziologic.

Substanțele toxice ajunse la nivelul stomacului sau intestinului trebuie neutralizate de urgență înainte de absorbția lor. Cînd etiologia intoxicației este necunoscută se recurge la antidoturile generale a căror spectru de activitate cuprinde o sferă largă de substanțe toxice. Desigur că diagnosticul prezumtiv sau cert este cel care va dirija alegerea tipului de antidot general.

Preparatele adsorbante au avantajul de a neutraliza o gamă largă de substanțe sub toate formele de agregare (gaze, lichide, solide) pe care le inactivează prin legarea la suprafața lor. Adsorbția este un fenomen fizic ce se bazează pe legături de tipul forțelor Van der Waals, cantitatea de toxic ce se adsoarbe fiind proporțională cu suprafața substanței adsorbante. Principalele substanțe care au proprietăți adsorbante sînt : cărbunele medicinal, bolus alba, magnezia calcinată și bentonită. Dintre acestea, cea mai mare utilitate o are cărbunele medicinal sub formă activată. Alegerea substanței adsorbante se face însă în funcție de natura toxicului, ori de cîte ori acesta este cunoscut. Astfel, erbicidele cu structură dipiridil sînt absorbite preferențial pe bentonită, iar compușii ionizați cu sarcină electrică pozitivă, pe bolus alba.

Cărbunele medicinal activat, sub forma de pulbere fină, are o suprafață foarte mare de adsorbție. Activarea prin încălzire la temperaturi înalte, creează particulelor acea porozitate care îi crește mult suprafața mărindu-i capacitatea adsorbtivă. Faptul că poate fi administrat la animale în doze mari fără inconveniente, face ca valoarea sa terapeutică să fie net superioară celorlalte substanțe adsorbante.

Dintre compușii toxici organici care sînt bine adsorbiți pe cărbune, menționăm : alcaloizii (atropina, aconitina, chinina, cocaina, colchicina, morfina, nicotina, stricnina), glicozizii (digitalina), derivații barbiturici, amfetamina, neurolepticele, organofosforicele (paration), fenolii, salicilații și sulfamidele. De asemenea sînt adsorbiți o serie de compuși anorganici, ca : sublimatul corosiv, permanganatul de potasiu, iodul, arsenul, fosforul, plumbul, argintul și taliul.

Administrarea cărbunelui medicinal la animale trebuie făcută cît mai urgent după ingerarea toxicului. Depășirea limitei de două ore face în general inutilă intervenția.

Dozele folosite nu sînt limitate. În mod obișnuit se administrează 250—500 g la animalele mari, 30—100 g la cele mijlocii și 5—50 g la animale mici. La stabilirea dozelor se va ține cont de cantitatea de toxic ingerat și de starea de plenitudine a tubului digestiv (în special a stomacului), fiind cunoscut faptul că materiile alimentare se adsorb parțial pe cărbune. Experiențe făcute de Levy pentru a împiedica absorbția acidului acetilsalicilic au arătat că 2 g de cărbune asociate la 1 g substanță au redus cu 13% absorbția, pe cînd la proporția de 5 g/1 g reducerea a fost de 40%

Scanned with OKEN Scanner

(Godfrain și colab., 1973). Cunoscînd faptul că acidul acetil salicilic se absoarbe de preferință la nivelul mucoasei gastrice reiese importanța asigurării unor concentrații mari de cărbune medicinal în conținutul stomacal.

— Complexul cărbune-toxic trebuie evacuat cît mai rapid din tubul digestiv. Acest fapt nu trebuie niciodată neglijat întrucît după o anumită perioadă de timp de la adsorbție (în special în condițiile unor modificări de *p*H) apare fenomenul de eluție. Ca urmare, toxicul este eliberat din legăturile stabilite. Aceasta se traduce clinic prin agravarea bruscă a simptomelor de intoxicație. Evacuarea se realizează prin spălături gastrice, vomitive și purgative.

— Administrarea cărbunelui se face sub formă de suspensie fină și apă. Este recomandabil a se folosi inițial lavaje gastrice repetate cu dispersii de cărbune, după care se dă o doză asociată cu un purgativ salin pentru a împiedica resorbția toxicului la nivelul mucoasei intestinale.

— În afară de antidotismul fizic bazat în special pe utilizarea substanțelor adsorbante, care, așa cum am văzut, au proprietatea de a lega la suprafața lor compușii toxici, rezultate deosebite se obțin prin antidotismul chimic. În acest ultim caz antidotul intră în reacție cu substanța toxică, rezultînd compuși inactivi care nu se absorb sau sînt lipsiți de nocivitate.

— *Acizii și bazele* se neutralizează prin antagonizare chimică. În cazul cînd toxicul este un acid se administrează ca antidot apă de var, magnezia calcinată sau apă amoniacală. Bicarbonatul de sodiu se poate folosi cu bune rezultate, dar degajarea de CO_2 poate duce la destinderea stomacului sau chiar perforarea acestuia dacă toxicul a acționat corosiv. Cum în asemenea cazuri reflexul de eructație este de obicei abolit, evacuarea gazelor se va face prin sondă.

— Neutralizarea bazelor se poate realiza prin administrarea de acizi în soluții diluate. Se recomandă sucul de lămîie, acidul citric 5—10%, acidul tartric 5—10%, oțetul (diluat în părți egale cu apă) sau acidul acetic 3%.

— Compușii amfoteri au proprietatea de a neutraliza atît acizii cît și bazele.

— *Albuminele* au proprietatea de a se combina cu sărurile metalelor grele (în afară de taliu) dînd naștere la albuminați insolubili sau puțin solubili, care nu se mai absorb în tubul digestiv. De menționat însă că sărurile unor metale grele, cum ar fi exemplu mercurul, se redizolvă în exces de albumine. Acest fapt necesită o dozare atentă a cantității de antidot, ori evacuarea rapidă prin vomitive sau spălături gastrice.

Prin caracterul lor amfoter albuminele pot neutraliza acizii și bazele. De asemenea emeticul este inactivat de albumine.

Antidoturi nespecifice. *Taninul.* Precipită numeroși compuși toxici de origine vegetală sau minerală. Alcaloizii și mai puțin heterozidele sînt toxicele vegetale care beneficiază cu prioritate de antidotismul pe bază de preparate tanice.

Acțiunea asupra diferiților alcaloizi nu este uniformă. Astfel, stricnina, veratrina, hidrastina și apomorfina sînt precipitate cu ușurință, cocaina, brucina, aconitina, lobelina, nicotina și pilocarpina ceva mai greu, iar morfina, coniina și atropina nu sînt precipitate deloc.

Taninul acționează la fel în intoxicațiile cu săruri ale metalelor grele. Precipită ușor compușii de aluminiu, argint și plumb, dar este mai puțin activ asupra derivaților de zinc, cupru, cobalt, mercur, nichel și uraniu. Nu dă rezultate în intoxicațiile cu arsen (acid arsenios) și stibiu.

Scanned with OKEN Scanner

Tanaţii insolubili care iau naştere prin precipitarea compuşilor toxici cu tanin trebuie evacuaţi prin spălături gastrice sau vomă ; după un timp în mediul acid din stomac precipitatele pot să se redizolve.

Antidoturile se pot prepara din acid tanic în soluţie 1—2% sau folosind drogurile tanifere sub formă de pulberi (suspensii administrate în breuvaj), infuzii şi decocţii. Cantităţi importante de acid tanic conţin scoarţa de stejar (8—10%), ghinda şi frunzele de stejar, coaja de salcie, afinele, sunătoarea, frunzele de nuc, jaleş şi strugurii ursului, rădăcinile de sclipeţi şi sorbestrea. Cafeaua şi ceaiul fierte în concentraţii mai mari şi un timp îndelungat pot servi ca sursă de tanin numai pentru spălături gastrice întrucît după absorţie acţionează ca excitante ale sistemului nervos central agravînd intoxicaţiile cu unii alcaloizi şi heterozide.

Iod. Soluţiile apoase de iod acţionează ca antidot prin precipitarea alcaloizilor (în special stricnină şi chinină) şi a sărurilor de argint, mercur şi plumb. Se pot prepara din soluţiile Lugol sau chiar din tinctura de iod.

Permanganatul de potasiu. Acesta în soluţie 1—2‰ are efecte oxidante asupra fosforului şi a unor compuşi organici (morfină). Se pare că acţionează şi în cazul acidului cianhidric, picrotoxinei, fenolului şi creozotului (sau alţi derivaţi de fenol). Fosforul este oxidat în acid fosforic, morfina în oximorfină, iar acidul cianhidric (HCN) în acid cianic (HOCN). Această ultimă transformare are loc în mediu alcalin, fapt pentru care în intoxicaţia cianică permanganatul se asociază cu bicarbonat de sodiu.

Unele baze azotate şi o serie de alcaloizi suferă procese de precipitare sub acţiunea permanganatului de potasiu. Dă rezultate bune în intoxicaţiile cu antipirină, allobarbital, stricnină şi aconitină. Nu este activ faţă de atropină şi cocaină.

Administrarea permanganatului trebuie făcută cu grijă deoarece soluţiile concentrate sînt iritante. În cazurile în care se pot face lavaje gastrice repetate se recomandă ca soluţia de spălare să fie $KMnO_4$ în proporţie de 1/2000.

Intoxicaţiile cu venin de şerpi (vipere) se tratează prin injectare subcutanată de 1—5 ml soluţie 1‰ permanganat de potasiu.

Protosulfura de fier se foloseşte ca antidot în intoxicaţiile cu unele săruri ale metalelor grele. În mediul acid al stomacului, formează sulfuri insolubile cu compuşii plumbului, mercurului, cuprului şi argintului.

$$FeS + Pb(NO_3)_2, \longrightarrow PbS + Fe(NO_3)_2$$

$$FeS + HgCl_2 \longrightarrow HgS + FeCl_2$$

$$FeS + CuSO_4 \longrightarrow CuS + FeSO_4$$

$$FeS + 2\,AgNO_3 \longrightarrow Ag_2S + Fe(NO_3)_2$$

Sulful sub diverse forme (miere sulfurată, ape minerale) activează ca antidot în intoxicaţiile cu acid cianhidric, mercur, plumb şi taliu.

Săpunurile intră în reacţie cu sărurile unor metale grele pe care le inactivează.

$$2\,CH_3—(CH_2)_{16}—COONa + CuSO_4 \rightarrow \underset{\text{Stearat de cupru}}{[CH_3—(CH_2)_{16}—COO]_2\,Cu} + \underset{\text{Sulfat de sodiu (purgativ)}}{Na_2SO_4}$$

Scanned with OKEN Scanner

Antidoturile generale au la bază o singură substanţă cu acţiune polivalentă sau un amestec care cuprinde o sferă largă de activitate antitoxică. Dintre preparatele mai cunoscute amintim :

Apa albuminată. Se obţine din 4—6 albuşuri de ou bătute şi amestecate într-un litru de apă. Se prepară „ex tempore" şi se foloseşte ca antidot în intoxicaţiile cu săruri ale metalelor grele (exceptînd taliul), emetic, fenol, acizi şi baze. Pentru a neutraliza 0,6 g sublimat corosiv este nevoie de 7—8 albuşuri de ou. Atenţie însă aşa cum s-a arătat, albuminatul de mercur se dizolvă în exces de albumine.

Laptele. Se foloseşte în acelaşi scop. Acţiunea sa se bazează pe conţinutul proteic (cazeină, lactalbumină şi lactoglobină). Din cauza conţinutului său în grăsimi (3—4,2%) nu poate fi folosit sub forma de lapte integral în intoxicaţii cu substanţe liposolubile : fosfor, cantarida, compuşi organofosforici şi organocloruraţi. În asemenea situaţii se poate folosi numai laptele total degresat.

Mierea sulfurată. Este formată din 5 părţi sulf sublimat purificat care se amestecă pînă la omogenizare cu 95 părţi miere. Este indicată în intoxicaţiile cu mercur, plumb, taliu şi acid cianhidric. Tiosulfatul de sodiu şi apele minerale sulfuroase (Căciulata) se pot folosi în acelaşi scop.

Apa saponată. Se prepară din 7,5 g săpun la un litru de apă. Precipită sărurile metalelor grele. Conţinutul gastric se evacuează prin vomitive sau spălături.

Soluţia iod iodurată (Lugol). Se prepară dizolvînd 2 g iod şi 5 g iodură de potasiu în 250 ml apă. Din această soluţie se foloseşte cîte o lingură la un pahar de apă. Se poate prepara şi din tinctura de iod (30 picături la un pahar de apă). Precipită alcaloizii.

Antidotul universal. Acesta este un amestec de substanţe adsorbante şi acid tanic.

Cărbune activat		50,0
Oxid de magneziu calcinat		25,0
Caolin		25,0
Tanin		25,0
Apă	pînă la	1000,0

Acţionează în intoxicaţiile cu alcaloizi, heterozide şi săruri ale metalelor grele (taninul, cărbunele, caolinul), acizilor şi compuşilor de arsen (oxidul de magneziu). Aceştia din urmă formează arsenaţi şi arseniaţi de magneziu insolubili. La 5—10 minute după administrarea antidotului se evacuează conţinutul gastric.

Antidotul multiplu. Pe bază de hidrat feric se recomandă în intoxicaţiile în care nu este cunoscută substanţa toxică. Acţionează eficient asupra acizilor, sărurilor minerale, alcaloizilor, iodului şi iodoformului. Este ineficace faţă de acidul cianhidric şi cianuri, alcali, emetic, fosfor şi hipocloriţi.

Se prepară sub forma a două soluţii care se amestecă în momentul folosirii :

I	Sulfat feric	40,0	II	Cărbune medicinal	40,0
	Apă ad	100,0		Magnezie hidratată	20,0
				Apă	800,0

Amestecul se face agitînd puternic timp de cîteva minute. Soluţia 40% de sulfat feric poate fi înlocuită cu 100—120 g clorură ferică.

Scanned with OKEN Scanner

Preparatul se administrează în doza de 100—500 g la animale mari, 50—100 g la animalele mijlocii și 20—50 g la animalele mici.

Antidotul polivalent. Este un amestec de sulfură de fier cu substanțe adsorbante. Se prepară „ex tempore" din două soluții, care se amestecă în momentul întrebuințării.

I Sulfură de fier	100,0	II Oxid de magneziu	80,0
Apă	200,0	Cărbune medicinal	40,0
		Apă	200,0

Produsul rezultat se folosește în intoxicațiile cu alcaloizi și cu săruri ale metalelor grele.

Antidotul Jeannel. Este un amestec dintre o soluție de sulfat feros ($FeSO_4 \cdot 7\ H_2O$) cu o suspensie apoasă de magnezia calcinată și sulfură de sodiu ($Na_2S \cdot 9\ H_2O$).

I Sulfat feros	139,0	II Monosulfură de sodiu	110,0
Apă distilată	700,0	Oxid de magneziu	29,0
		Apă	600,0

După amestecarea celor două soluții rezultă sulfură de fier, sulfat de sodiu, puțin sulfat de magneziu și oxid feros, plus magneziu în exces. Se conservă ferit de aer în flacoane bine închise cu dopuri de plută parafinate. Se administrează repetat 200—300 ml la animalele mari, 50—100 ml la cele mijlocii și 10—50 ml la animalele mici, după care se încearcă evacuarea din tubul digestiv. Preparatul este eficace împotriva toxicelor metalice și a acidului cianhidric. Nu dă rezultate în intoxicațiile cu emetic.

Antidotul metalelor (antidotum metallorum). Este un preparat pe baza de compuși ai sulfului (H_2S și sulfuri) foarte activ în toate intoxicațiile cu toxice metalice : Hg, Pb, Bi, Cu, Zn, Ag, Fe, Co, Mn, Ni, Tl, Os. Dă rezultate și în intoxicații cu arsen, însă precipitarea are loc numai dacă se administrează concomitent un acid (oțet, acid citric sau tartric).

Antidoturile se prepară din două soluții care se amestecă în final. Se fierb în clocot 2 litri de apă distilată timp de un minut ; într-un litru se dizolvă la cald 2 g hidroxid de sodiu chimic pur, apoi se răcește și se saturează cu hidrogen sulfurat ; în celălalt litru răcit la 50 °C se dizolvă 7,5 g sulfat de magneziu cristalizat și 25 g bicarbonat de sodiu chimic pur. Cele două soluții se amestecă, se răcesc la 2 °C, se saturează cu H_2S, apoi se divid în flacoane de sticlă și se închid cu dopuri de cauciuc roșu sau de sticlă rodată etanșate prin parafinare. Recipientele și dopurile trebuie să fie bine spălate cu apă fiartă. Soluția este inițial incoloră, apoi prin păstrare ia o culoare galben-citrină. Decolorarea antidotului și depunerea de sulf indică faptul că a devenit inactiv. Se admit ușoare depozite de sulfură feroasă cu aspect floconos negru rezultate prin reacția cu urmele de Fe din compoziția sticlei.

Antidoturi specifice. În cazurile în care se cunoaște substanța care a provocat intoxicația se recurge la antidoturi specifice, pentru a inactiva toxicul sau a împiedica absorbția lui. Numărul acestora e mare și se poate considera că fiecare toxic are unul sau mai multe antidoturi specifice.

Astfel, acidul cianhidric și cianurile sînt inactivate de glucoză cu care se combină rezultînd cianhidrină.

$$CH_2OH—(CHOH)_4—CHO + HCN \rightarrow CH_2—OH—(CHOH)_4—C \begin{matrix} OH \\ CN \\ H \end{matrix}$$

Administrarea orală de glucoză sau miere în cantităţi mari exercită efecte favorabile. Tiosulfatul de sodiu ($Na_2S_2O_3 \cdot 5\ H_2O$) transformă HCN în HSCN care este de aproximativ 200 ori mai puţin toxic. Tetrationatul de sodiu ($Na_2S_4O_6$) pare să fie chiar mai activ decît tiosulfatul în intoxicaţia cu acid cianhidric.

Formaldehida în reacţie cu amoniacul dă naştere la urotropină, compus aproape lipsit de toxicitate, cu acţiune uşor diuretică. Pentru acest motiv în intoxicaţiile cu formol se administrează apă amoniacală sau carbonat de amoniu.

Iodul poate fi inactivat cu tiosulfat de sodiu, din reacţie luînd naştere iodură de sodiu, substanţă incoloră. Cu amidonul formează iodura de amil, de o culoare albastru-violacee. În ambele cazuri compuşii formaţi sînt inofensivi pentru organismul animal.

Compuşii mercurului, respectiv sărurile mercurice, sînt reduse sub acţiunea rongalitei (formaldehid-sulfoxilat de sodiu) în săruri mercuroase mult mai puţin toxice. Astfel, sublimatul corosiv este redus sub forma de calomel compus cu proprietăţi purgative.

Arsenul şi derivaţii acestuia sînt precipitaţi de hidroxidul de fier (antidotum arsenici şi antidotul Fuchs) sau cu laptele de magneziu, formînd compuşi insolubili. Antidoturile folosite în intoxicaţii cu arsen sînt:

Antidotum arsenici. Acţionează prin precipitarea arseniţilor şi arseniaţilor în săruri insolubile. Se prepară dintr-o soluţie de clorură ferică (180 g la 440 ml apă) şi o suspensie de oxid de magneziu (28 g la 500 ml apă). Cele două soluţii se amestecă în momentul folosirii. Se administrează cîte 1—3 linguriţe la animalele mici sau 2—4 linguri la animalele mijlocii, provocînd voma după fiecare administrare. Dacă nu se evacuează conţinutul stomacal arsenitul sau arseniatul feric cu reacţie bazică se solubilizează sub acţiunea sucului gastric acid.

Antidotul Fuchs este un amestec de 30 g oxid de magneziu şi 100 g sulfat feric în 500 ml apă. Prin reacţie de dublă descompunere se formează hidroxid de fier şi sulfat de magneziu. Primul acţionează formînd arseniţi şi arseniaţi insolubili, iar ultimul prin efectul purgativ evacuează compusul format. Se administrează din sfert în sfert de oră cîte o lingură la animalele mici şi 3—5 linguri la animalele mijlocii.

Laptele de magneziu. Acţionează precipitînd acidul arsenios, arseniţii şi arseniaţii sub formă de săruri insolubile de magneziu. Se prepară omogenizînd oxidul de magneziu într-o proporţie de 5/100 în apă.

Limonada sulfurică. Este o soluţie formată din 20 g acid sulfuric diluat şi 100 ml apă. Acţionează ca şi sulfaţii de sodiu şi magneziu în intoxicaţiile cu sărurile plumbului şi bariului, formînd sulfaţi insolubili.

Plumbul şi sărurile de plumb sînt inactivate de sulfuri, limonada sulfurică şi sulfaţi de Na sau Mg.

Compuşii organofosforici reacţionează la substanţele alcaline dovedindu-se instabili la *p*H alcalin. Înainte de absorbţie ei pot fi parţial sau total inactivaţi cu ajutorul bicarbonatului de sodiu considerat un antidot specific. Se fac spălături gastrice cu soluţii de CO_3HNa, după care se administrează o doză pentru eliminare prin purgaţie. Cînd există depuneri de substanţe organofosforice la nivelul pielii sau mucoaselor aparente, acestea se spală cu soluţie de bicarbonat.

Cîteva dintre antidoturile specifice folosite în intoxicaţii mai frecvente se prezintă în tabelul 7.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7

Antidoturi folosite în intoxicații

Substanța toxică	Compusul folosit ca antidot
Acizi	Apă amoniacală (NH_3 2 g/100), apă de var, magnezie hidratată, lapte, gel de aluminiu, trisamion)
Alcali	Acid acetic 1—3%, oțet diluat 1/1—1/2 cu apă, acid clorhidric 0,2—0,5%, acid lactic 5—10%, acid citric 5—10% (sau suc de lămîie), acid tartric 5%, apă albuminată, lapte.
Alcaloizi	Acid tanic 1% sau extracte apoase de droguri tanifere (inclusiv ceai tare), soluție diluată Lugol, permanganat de potasiu 0,2—0,5%.
Arsen	Antidotum arsenici, lapte de magneziu, antidotul Fuchs, tiosulfat de sodiu 10%.
Azotat de argint	Clorură de sodiu (apă sărată)
Bariu (săruri)	Sulfat de sodiu, sulfat de magneziu, limonadă sulfurică
Cianuri și ac. cianhidric	Glucoză, miere, tiosulfat de sodiu, tetrationat de sodiu, bicarbonat de sodiu
Cresoli	Gluconat de calciu
Cupru (săruri)	Ferocianură de sodiu (sol. 1‰) oxid de magneziu, albumine
Detergenți anionici	Albumine, lapte
Detergenți cationici	Apă saponată, albumine.
Fenol	Ulei vegetal-cărbune activat, albumine, gluconat de calciu
Fierul și sărurile sale	Bicarbonat de sodiu sol. 1‰ deferoxamină
Floruri	Gluconat de calciu
Formol	Apă amoniacală 2‰, carbonat de amoniu, albumine.
Fosfor	Permanganat de potasiu 0,5—1‰, sulfat de cupru 2—5‰ (spălături stomacale)
Glucozide (heterozide)	Acid tanic
Iod	Amidon, tiosulfat de sodiu
Mercur (săruri)	Rongalită sol. 5‰
Oxalați, acid oxalic	Clorură de calciu, gluconat de calciu, zaharat de calciu (5 g hidroxid de calciu, 16 g zaharoză și 40 ml apă distilată ; zaharoza mărește solubilitatea $Ca(OH)_2$ în apă).
Organoclorurate	Cărbune activat
Organofosforice	Bicarbonat de sodiu
Petrol și derivați	Sulfat de magneziu
Plumb	Sulfuri, sulfat de sodiu, sulfat de magneziu, limonadă sulfurică
Stricnină	Acid tanic, soluție de iod iodurat, permanganat de potasiu

Scanned with OKEN Scanner

1.17.1.2. Administrarea de antidoturi după absorbţie

Odată absorbite şi pătrunse în circulaţia generală, substanţele toxice sînt mult mai greu de inactivat prin mijloace terapeutice. Dealtfel, numărul antidoturilor specifice ce acţionează după absorbţia toxicelor este extrem de limitat şi adeseori cu eficienţă relativă. Totuşi, în ultimii ani, pe măsura elucidării mecanismelor intime de acţiune ale compuşilor toxici s-au făcut unele progrese şi în terapeutica antitoxică, dar ele sînt încă departe de a satisface cele mai elementare cerinţe.

Cercetările efectuate în cursul celui de-al doilea război mondial au dus la descoperirea unei substanţe cu mare eficacitate în intoxicaţiile cu arsen. Este vorba de DMP sau dimercaptopropanol, substanţă cunoscută mai larg sub denumirea de BAL (British anti Lewisite) denumirea derivînd de la eficacitatea sa împotriva levizitei, una dintre cele mai redutabile substanţe de luptă ($Cl_2As—CH=CHCl$). Aceasta, ca şi compuşii arsenicali în general, blochează funcţiile tiolice ale enzimelor şi citoplasmei.

$$\begin{matrix}\text{Proteină—SH}\\ \text{Proteină—SH}\\ \text{Enzime tiolice}\end{matrix} \quad + Cl_2As—CH=CHCl \quad \xrightarrow[-2\,HCl]{} \quad \begin{matrix}\text{Proteină—S}\\ \text{Proteină—S}\end{matrix}\!\!>As—CH=CHCl$$

Levisită — Complex enzimă-toxic

Observaţii experimentale au arătat că dacă în prezenţa tripanosomelor, se adaugă pe lîngă oxid arsină (compusul toxic in vivo al arsenicalelor) şi substanţe ce conţin cîte o funcţie tiolică (glutation redus, cisteină), efectul tripanocid se reduce. Legarea oxid arsinei de funcţia tiolică fiind un fapt stabilit, desfacerea acestei legături nu se poate face decît cu ajutorul unei substanţe care oferă o electivitate mai mare pentru compusul arsenical. De la aceste considerente au plecat S t o c k e n şi T h o m p s o n cînd au arătat că 2,3-dimercaptopropanolul avînd două funcţii tiolice, poate scoate compusul arsenical din legăturile monotiolice, eliberînd enzimele şi tioproteinele blocate.

$$\begin{matrix}R—CH_2—S\\ R—CH_2—S\end{matrix}\!\!>As + \begin{matrix}CH_2—SH\\ |\\ CH—SH\\ |\\ CH_2—OH\end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix}R—CH_2—SH\\ R—CH_2—SH\end{matrix} + \begin{matrix}CH_2—S\\ |\\ CH—S\\ \\ CH_2—OH\end{matrix}\!\!>As$$

Enzime blocate — DMP — Enzime libere — DMP blocat

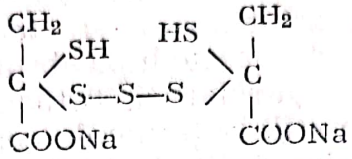
Complexul DMP-arsen este mai stabil decît cel iniţial, astfel că nu există pericolul eliberării toxicului. Fiind solubil se elimină ca atare pe cale renală.

Dimercaptopropanolul este un lichid incolor cu miros de mercaptan, solubil în apă şi grăsimi. În soluţie apoasă se oxidează repede, motiv, pentru care se prepară în soluţii uleioase 10% la care se adaugă benzoat de benzil. Produsul este destul de toxic în special la animalul sănătos ; prezenţa arsenului în organism şi legarea lui la substanţă scade toxicitatea preparatului. Asocierea de vitamină C îi creşte eficacitatea. Dozele sînt de 2—5 mg/kg în injecţii intramusculare. Sînt cunoscute diferite preparate comerciale : dimercaprol, dicapol, sulfactin etc.

Glicozidul de dimercaptopropanol este mult mai puţin toxic fiind tolerat pînă la doze de 100 mg/kg. În plus, se foloseşte în soluţie apoasă, fiind stabilă şi se poate administra şi pe cale i. v.

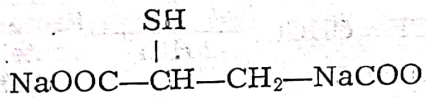
Scanned with OKEN Scanner

În Italia s-a preparat un produs tritic-ditiolactatul de sodiu, cu rezultate bune. Se administrează în soluție apoasă sub formă de injecții intramusculare sau intravenoase.

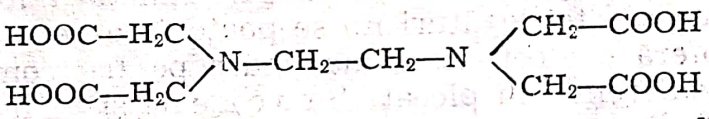


Dimercaptopropanolul este activ și în intoxicațiile cu bismut, cupru, aur, mercur, taliu și tungsten. Este capabil să rețină și plumbul pe care îl mobilizează din oase, dar nu îl poate elimina, ceea ce îi scade eficiența. Cadmiul este de asemenea scos din țesuturi, dar este eliberat la nivelul rinichiului provocînd leziuni renale grave.

O altă substanță asemănătoare cu DPM dar cu o singură funcție tiolică este tiomalatul de sodiu. Dă rezultate în intoxicații cu As și Hg. Se administrează i. m. în soluție 50%, sau chiar i. v. dar în diluții mai mari. Are și o acțiune diuretică, grăbind eliminarea toxicului.



Compușii de chelatare sînt tot mai mult folosiți în terapia antitoxică. Chiar și DMP-ul poate fi privit în ultimă instanță ca un agent de chelatare. Însă, compusul reprezentativ al acestei categorii de medicamente este EDTA, respectiv acidul etilen-diamin-tetra-acetic.

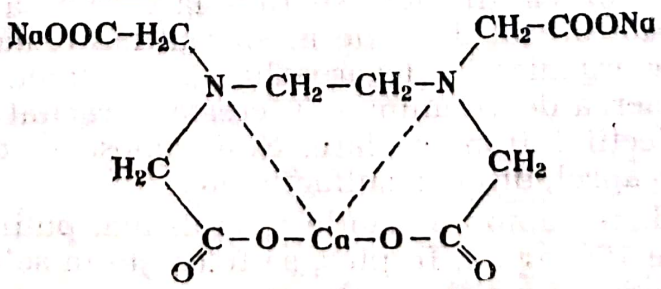


Între compușii de chelatare și metalele (Me) pe care le leagă în organism se stabilesc următoarele relații :

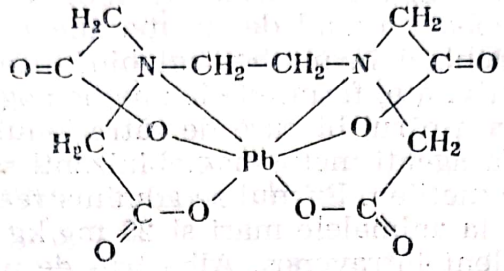
Agent de chelatare + Me liber ⇌ Chelat-Me

Agent de chelatare + Me-proteină ⇌ Chelat-Me + proteină liberă. După cum se poate observa compusul de chelatare leagă atît toxicul metalic liber, cît și cel care a intrat în combinație cu proteinele sau enzimele. Echilibrul se realizează conform legii maselor. Pentru a debloca enzimele este necesar să se administreze chelantul în cantitățile necesare. În acest caz, compusul de chelatare va realiza cu metalul unul sau mai multe heterocicluri a cinci legături realizînd astfel un complex stabil.

EDTA, ca și alți chelanți poate complexa și elemente utile din organism. Este vorba în special de calciu care este captat de EDTA producîndu-se hipocalcemii grave. Pentru a înlătura acest neajuns complexul se folosește sub formă de versenat de calciu : Edetamin, EDTA-Ca.



Edetaminul are proprietatea de a se disocia in vivo în prezența unor metale ce prezintă o constantă de afinitate mai mare, realizînd legături stabile. Acesta este cazul în intoxicațiile cu plumb în care se formează complexul chelat EDTA-Pb.



Sărurile de magneziu, bariu și stronțiu avînd afinitate mai redusă decît calciul, nu pot fi chelatate de Edetamin. În schimb rezultatele sînt bune în cazul intoxicațiilor cu mercur, nichel, crom, mangan, cadmiu și după cum am văzut, plumb.

În general există o afinitate a metalelor pentru legături cu anumiți atomi. Astfel, plumbul formează legături tip chelat cu atomii de oxigen, azot și sulf. În cazul edetamin-ului, după cum se poate observa, legăturile se stabilesc cu O și N. Dimercaptopropanolul (BAL), prin atomii de sulf poate complexa plumbul motiv pentru care în saturnism se asociază adesea cu edetamin.

Pentru complexarea calciului, bariului sau stronțiului se folosește EDTA sub formă acidă sau sare disodică dar fără calciu. Legăturile elective ale acestor elemente se stabilesc cu azotul.

Cuprul, arsenul și mercurul se complexează electiv cu sulful și fosforul. Compușii de chelatare cei mai eficienți pentru aceste metale sînt DMP și d-penicilamina.

Edetamin-ul se prezintă sub formă de soluție apoasă injectabilă 10% în fiole de 10 ml. Administrarea se face intravenos sub formă de perfuzie sau injectat încet. Posologia recomandată este de 20—75 mg/kg.

În intoxicațiile cu acid cianhidric și cianuri s-a preconizat legarea cobaltului de EDTA sub forma complexului EDTA-Co_2. În organism, acesta se disociază în chelat monocobaltic și ioni de CO :

$$EDTA\text{-}CO_2 \longrightarrow EDTA\text{-}C_o^{--} + C_o^{++}.$$

Ionii de Co^{++} se combină imediat cu ioni -CN dînd naștere la cianuri cobaltice, acțiunea fiind rapidă și eficientă. Chelatul monocobaltic sub formă de anioni complexează -CN mai lent, dar sub formă stabilă. Prezintă avantajul că nu este metabolizat și se elimină ca atare pe cale renală, toxicul fiind astfel excretat din organism. Cele două acțiuni conjugate ale compușilor rezultați din disocierea EDTA-Co_2 explică eficacitatea deosebită a preparatului în intoxicațiile cianhidrice. Dintre formele comerciale ale compusului amintim cîteva : kelocyanor, cobaltin forte, cobaltyl „Weiss".

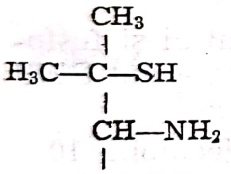
Kelocyanor-ul se prezintă sub formă de fiole de 20 ml conținînd cîte 300 mg EDTA-dicobaltic. Se injectează rapid intravenos după care pe același ac se introduce pentru fiecare fiolă cîte 50 ml ser glucozat hipertonic vitaminizat (B_1, B_2, C și PP). Posologia : 5 mg/kg. Preparatul este antidot specific în intoxicațiile cianice.

Scanned with OKEN Scanner

O serie de alți compuși ai cobaltului sînt recomandați în tratamentul intoxicațiilor cu acid cianhidric sau derivați ai acestuia : clorura de cobalt (Smith, 1969), hidroxicobalamina (Motin și colab. 1970), cobalt-histidina (Schwarzkopf și Friedberg, 1971).

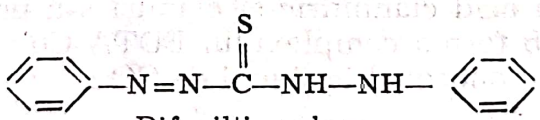
Antidotismul specific în intoxicațiile cianhidrice nu se rezumă la preparatele pe bază de cobalt. Uzînd de un mecanism aparte, se recurge la transformarea hemoglobinei în methemoglobină pentru care acidul cianhidric are o mare electivitate, formînd cianmethemoglobină și lăsînd astfel liberă citocromoxidaza a cărui blocare de către ionul -CN duce la oprirea respirației celulare. Ca agenți methemoglobinizanți se folosește nitritul de sodiu sau albastrul de metilen. Primul se administrează în doză de 3 g sub formă de soluție 10% la animalele mari și 25 mg/kg în soluție 1% la animalele mici, injectat lent intravenos. Albastrul de metilen se folosește în doze de 1—2 g la animalele mari, 0,1—0,5 g la suine, 0,25 g la oi și 0,01—0,005 g la animalele mici injectat i. v. în soluție 2%. Complexul cianmethemoglobină este desfăcut prin administrarea de tiosulfat de sodiu care duce la formarea de sulfacianat cu toxicitate foarte redusă. Tiosulfatul se administrează intravenos injectat lent în soluție 10% sau 20%, la doze de 0,05—0,10 g/kg care se pot repeta. Tratamentele cu nitrit de sodiu și tiosulfat au dat rezultate bune și în cazul intoxicațiilor cianogenetice cu porumb masă verde la vaci (A. Gherdan și colab., 1973).

Între agenții de chelatare în afară de BAL și EDTA trebuie să amintim și penicilamina. Substanța conține în molecula sa azot și sulf și este foarte eficace în intoxicațiile cu plumb, mercur, cupru și cobalt. Se livrează sub formă de diverse preparate comerciale : metalcaptaze, cuprenil, cuprimine, disamine, beracilline etc.



D-penicillamină
(Dimetilcisteină)

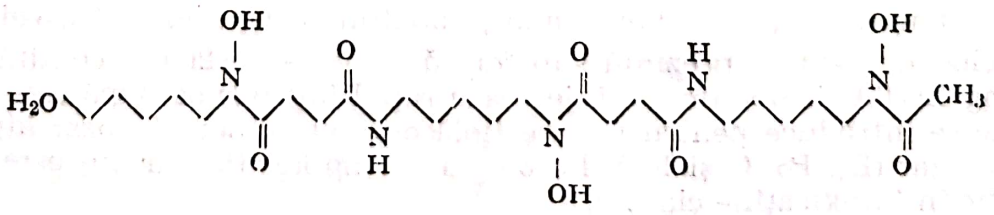
Taliul este complexat de o altă substanță și anume difeniltiocarbazona, care este considerată antidot specific în intoxicațiile cu compușii acestui element.



Difeniltiocarbazona

Preparatul comercial se livrează sub denumirea de dithizone. Se administrează pe cale orală în doze de 35 mg/kg (Withers, 1972). După alți autori, doza folosită poate să ajungă la 70 mg/kg (Mather și Low, 1960). La cîine nu se recomandă deoarece există riscul de a produce cecitate (Budinger, 1961). În tratamentul intoxicațiilor cu taliu la preparatul amintit se mai poate asocia clorura de potasiu per oral 2—6 g.

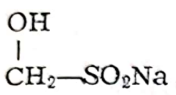
Intoxicațiile cu Fe beneficiază de un tratament specific cu deferoxamină.



Scanned with OKEN Scanner

Substanţa se găseşte sub formă de compus metansulfonat în diferite preparate comerciale : desferal, desferan, desferin, desferex. Are proprietatea de a complexa fierul şi derivaţii acestuia.

În intoxicaţiile cu mercur şi bismut se poate folosi o substanţă puternic reducătoare, avînd proprietatea de a precipita toxicul din metaloproteine. Din punct de vedere chimic substanţa este hidroximetan sulfinat de sodiu şi poartă denumirea de rongalit. Este o sare alcalină aproape lipsită de toxicitate, animalele suportînd fără accidente doze de pînă la 1g/kg în injecţii i. v. Aşa cum s-a amintit, substanţa poate fi folosită şi pe cale orală înainte ca toxicul să se absoarbă.



Tot un mecanism de complexare, dar cu totul de altă natură se întîlneşte la reactivatorii de colinesterază, substanţe folosite în intoxicaţiile cu compuşi organofosforici. După cum se cunoaşte, colinesteraza odată blocată de organofosforice, nu poate fi reactivată în organism decît foarte lent. Înlocuirea se face practic prin sinteza unor cantităţi de colinesterază, ceea ce necesită un timp îndelungat, revenirea putînd dura săptămîni sau chiar luni de zile.

Eliberarea colinesterazei se poate realiza prin transferarea compusului organofosforic pe o substanţă pentru care acesta prezintă o electivitate mai mare. Astfel de substanţe se găsesc în grupa oximelor, oxooximelor şi acizilor hidroxamici. Ele desfac legătura prin care compusul organofosforic fosforilează porţiunea esterazică a enzimei şi leagă acest compus de propria sa moleculă. În timpul procesului de reactivare oximele care conţin în moleculă azot cuaternar stabilesc prin acesta o legătură temporară cu centrul anionic al enzimei (fig. 14). Oxima fosforilată se elimină din organism, iar enzima reactivată îşi reia funcţia de hidrolizare a acetilcolinei.

Reactivatorii de colinesterază fac parte din trei grupe de substanţe :

a) Oximele au o structură generală R—CH=N—OH. Din această grupă amintim : 2-PAM (Pralidoxima), P-2S (Contration), PAD, TMB-4 (Diproxim) şi LSH-6 (Toxogonin).

b) Oxooximele au structura generală : $R_1—\underset{\underset{O}{\|}}{C}—\underset{\underset{R_2}{|}}{C}=N—OH$. Dintre aceste substanţe sînt mai cunoscute : MINA (monoizonitrozoacetona), DAM (diacetilmonooxima) şi izonitrin.

c) Acizii hidroxamici au formula generală : $R—\underset{\underset{O}{\|}}{C}—NH—OH$. Cel mai important reprezentant al grupei este acidul N-metil-nicotinhidroxamic, folosit sub formă de iodură.

Principalele substanţe dintre cele amintite sînt redate cu structura lor chimică în figurile 17 A şi 17 B.

2-PAM se livrează în preparate sub formă de sare clorurată sodică sau etan-sulfat. Se dovedeşte foarte eficace în defosforilarea colinesterazei la nivelul plăcuţelor motorii ale muşchilor striaţi. Este mai puţin activ la nivelul muşchilor netezi şi slab activ la nivelul s. n. c.. Are dezavantajul că în general nu difuzează prin bariera hemato-encefalică, astfel că participă prea puţin la reactivarea colinesterazei din creier. Contrationul (P-2S) este

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

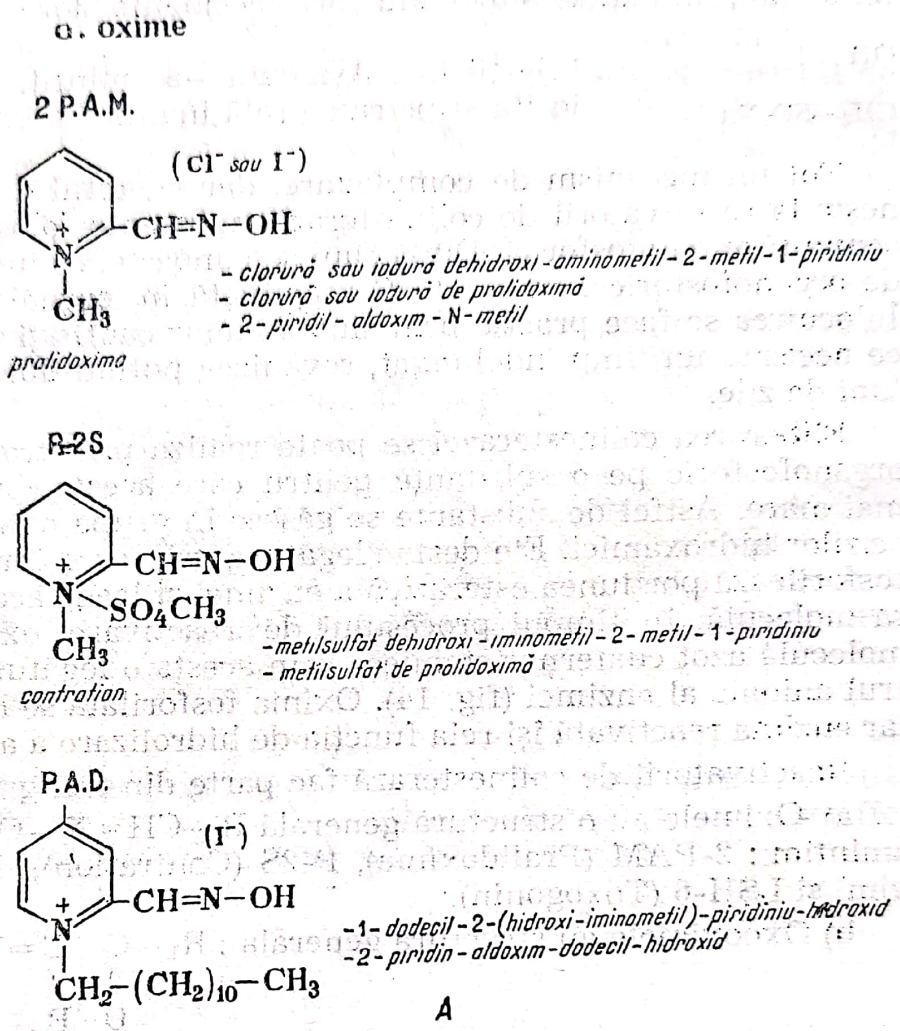


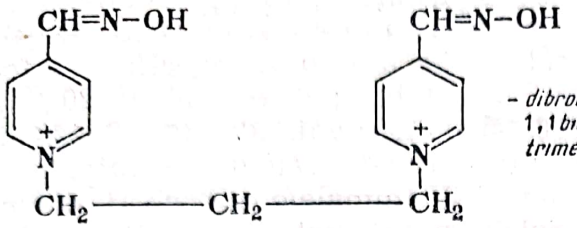
Fig. 17. Reactivatori de colinesterază (A)

compus mai valoros decît 2-PAM, avînd și avantajul unei solubilități mai mari.

PAD și TMB-4 sînt de valori asemănătoare cu compușii amintiți mai sus și se folosesc mai mult în diverse preparate.

Se pare că cel mai valoros produs este LSH-6 (Lu H_6) realizat în 1963 de L ű t r i n g h a m, care se găsește la noi sub forma preparatului toxogonin (Merck). Prezintă o serie de avantaje : acționează mai rapid, traversează bariera hemato-encefalică și se elimină ușor pe cale renală. Reactivează enzima chiar dacă se administrează după 36—48 h de la producerea intoxicației. Se poate injecta i. v., i. m. sau s. c. după gravitatea cazului. Se administrează la 5 minute după prima doză de atropină injectînd 6—12 fiole la animalele mari, o fiolă la animalele mijlocii și 0,1—0,3 ml la animalele mici. Preparatul se găsește în fiole a 1 ml fiecare conținînd 0,250 g sub-

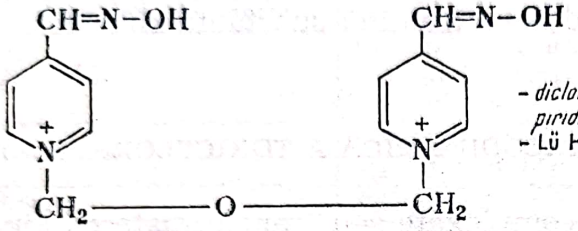
T.M.B.-4



(2 Br^-)

- *dibromură de trimetilen 1,1 bis-(4-hidroxi-iminometil-piridiniu) trimedoxibromid, diproxim*

L.S.H.-6

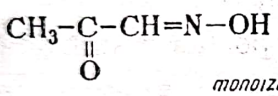


(2 Cl^-)

- *diclorură de bis (4-hidroxi-iminametil) piridiniu (1)-metil) eter*
- *Lü H_6 ; toxogonin : obidoximclorid*

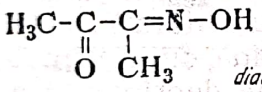
b. oxo-oxime

M.I.N.A.

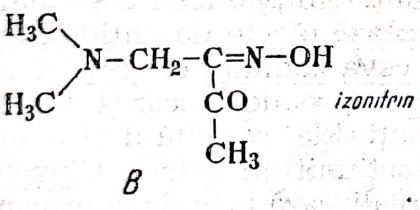


monoizonitrozoacetona

D.A.M.



diacetilmonooxima



izonitrin

B

și reactivatori de colinesterază (B).

stanță activă. Posologia se poate aprecia la 5 mg/kg greutate pro dozis. Dacă după prima administrare se percep semne de ameliorare în starea generală a animalului, doza se repetă după 1—2 ore, procedînd tot astfel atîta timp cît fiecare nouă injecție ameliorează starea generală.

Din grupa oxooximelor mai utilizate sînt DAM și MINA, sub forma a diverse preparate.

Dintre derivații acidului hidroxamic o valoare terapeutică mai bună a dovedit iodura acidului N-metil-nicotin hidroxamic.

Reușita tratamentului cu reactivatori de colinesterază depinde în mare măsură de momentul intervenției. Enzima fosforilată prezintă după un timp fenomenul de „îmbătrînire" în urma căreia desfacerea complexului organo-fosforic se face cu mai multă dificultate.

Scanned with OKEN Scanner

În afară de antidoturile specifice amintite, mai există o serie de alte substanţe care transformă sau complexează compuşii toxici în organism. Astfel, acidul oxalic şi oxalaţii sînt neutralizaţi cu ajutorul sărurilor de calciu care îi transformă în oxalaţi de calciu. Ca antidoturi specifice se folosesc borogluconatul de calciu soluţie 23% (gluconat de calciu 20% şi acid boric 3%) intravenos în doze de 200—500 ml la animale mari, 3—20 ml la animale mici, clorura de calciu sau gluconatul de calciu în soluţie 10% i. v. 400—600 ml la animale mari, 30—80 ml la animalele mijlocii, 3—20 ml la animalele mici. Borogluconatul de calciu se foloseşte cu rezultate bune şi în intoxicaţiile acute cu fluor. Posologia este aceeaşi.

Formaldehida pătrunsă în organism se poate neutraliza cu ajutorul ionilor de amoniu formîndu-se hexametilentetramină substanţă considerată terapeutică.

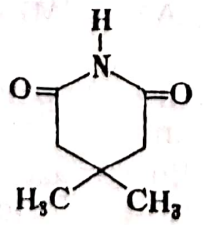
1.17.2. ANTAGONIZAREA FARMACODINAMICĂ A TOXICELOR

Substanţele toxice care nu pot fi complexate sau transformate cu ajutorul antidoturilor specifice se combat medicamentos prin antagonizare farmacodinamică. Mecanismele prin care se realizează efectul de antidot sînt numeroase şi depind de structura chimică a substanţei toxice, mecanismul prin care acţionează şi de tipul medicamentului folosit.

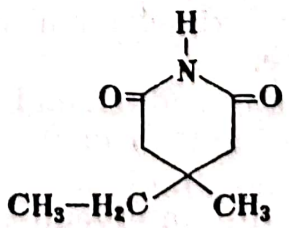
Dintre antidoturile farmacodinamice cele mai importante sînt amintite în tabelul 8.

În cadrul aceleiaşi intoxicaţii antidotismul farmacodinamic se poate realiza pe căi diferite. Astfel, în intoxicaţia cu stricnină pot fi folosite narcotice volatile (eter, cloroform, halotan) şi fixe (cloral hidrat); cele volatile se pot administra iniţial pentru o acţiune mai rapidă, fiind urmate apoi de narcotice fixe. Sulfatul de magneziu are o acţiune deprimantă a s.n.c. dar printr-un mecanism total diferit. Substanţele hipnotice (în special barbituricele) şi tranchilizante (diazepan) realizează efecte de antidot, dar pe căi diferite. Toate aceste substanţe au însă ceva comun; ele acţionează ca depresoare ale s.n.c. Curarizantele în schimb produc blocarea sinapselor neuromusculare de la nivelul muşchilor striaţi. Ele exercită deci o acţiune periferică, dar cu efect de neutralizare a acţiunii stricninei. Chiar şi în cadrul substanţelor curarizante acţiunea se realizează prin două mecanisme diferite, în funcţie de tipul substanţei; unele sînt depolarizante (sincurin, decametoniu), altele sînt antidepolarizante (flaxedil, d-tubocurarina).

În intoxicaţiile cu barbiturice antidotismul se realizează cu o gamă largă de substanţe. Unele preparate, cum ar fi redimyl şi bemegrid sînt considerate ca antidoturi specifice. Ele îşi bazează însă acţiunea pe efectele analeptice.



redimyl
(β,β dimetil-glutaramid)



bemegride
(β etil, β metil-glutaramid)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 8

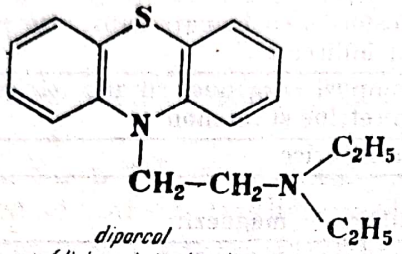
Antidoturi farmacodinamice folosite în intoxicații

Antidotul	Folosit în intoxicații cu:
Acid ascorbic	Clorați
Albastru de metilen (sol. 2—4% i.v.)	Clorat de potasiu, nitrați, nitriți
Alcool etilic+bicarbonat de sodiu	Glicoli
Amfetamina (Benzedrin)	Narcotice, barbiturice
Atropină	Ciuperci otrăvitoare *(Amanita muscaria)*, compuși organofosforici, carbamați, substanțe parasimpaticomimetice directe și indirecte
Barbiturice	Compuși organoclorurați, stricnină, nicotină, fluoroacetați, piretrine și rotenon
Bemegrid	Barbiturice
Calciu-(clorura 10% sau gluconat 10%)	Sulfat de magneziu
Citocrom C (sol. inj. 0,3%)	Oxid de carbon, bioxid de carbon și alte toxice hipoxemice
Cloral hidrat	Stricnină, metaldehidă
Cofeină	Alcool, barbiturice, morfină
Curarizantele	Stricnină, crimidin
Diazepan injectabil	Organoclorurate, stricnină
Efedrină	Scopolamină, opiacee
Fitomenadion (vitamina K_1)	Warfarină și alți derivați cumarinici
Glucoză (sol. 20%, 33%, 40%)	Toxicoze, intoxicații cu salicilați, mercur, barbiturice, morfină
Helthion (sol. inj. 0,2% tionină)	Oxid de carbon, substanțe methemoglobinizante, nitriți, nicotină, hipnotice
Metil thiouracil	D.N.O.C.
Miostin (neostigmina)	Curarizante
Nalorfină	Morfină și derivați de sinteză
Nicetamidă	Deprimante ale s.n.c.
Oxigen	Oxid de carbon
Pentetrazol	Narcotice, barbiturice, morfină
Permanganat de potasiu (sol. 2—4% i.v.)	Fosfor, acid cianhidric, morfină, stricnină și venin de șarpe
Picrotoxină (sol. 0,3%)	Deprimante ale s.n.c.
Potasiu (săruri)	Taliu
Protamin	Heparină
Redimyl inj. (dimetil-glutaramid)	Narcotice și hipnotice
Săruri antitoxice	Toxicoze produse prin veninuri
Simpaticomimetice	Paradiclorbenzen și derivați azotați ai naftalenului
Stricnină	Barbiturice și cloral hidrat
Sulfat de magneziu (sol. 20% i.v.)	Stricnină
Trometamol (Tham)	Acid salicilic și barbiturice
Vitamina B_6	Crimidin
Yohimbină (clorhidrat)	Adrenalină

Scanned with OKEN Scanner

Totodată se pot folosi amfetaminele, cafeina, pentetrazol, picrotoxina, stricnina, toate cu efecte excitante ale s.n.c. dar cu mecanisme și sediu de acțiune diferite.

În intoxicațiile cu organofosforice, pentru efectele muscarinice se folosesc ca antidot atropina, iar pentru cele nicotinice ganglioplegicele. Atropina realizează blocarea competitivă a receptorilor M-colinergici. Astfel, acetilcolina aflată în exces prin inhibarea colinesterazei, nu are substrat de fixare pe receptorii membranei postsinaptice. Ganglioplegicele blochează receptorii N-colinergici ganglionari întrerupînd transmisia sinaptică. Dintre ganglioplegicele care și-au dovedit valoarea în intoxicațiile cu organofosforice pot fi amintite produsele : diparcol și paranit cu structură feno-



diparcol
(dietazin hidroclorid)

tiazinică (Rîpeanu, 1970). Novocaina are efecte ganglioplegice bune, dar de durată relativ scurtă.

În antidotismul intoxicațiilor cu organofosforice se mai încearcă încetinirea sau oprirea sintezei de acetilcolină folosind compuși care inhibă colinacetilaza, enzimă implicată în acest proces. Flavonele în concentrații mici se pare că ar avea asemenea proprietăți. S-a folosit experimental un preparat din acest grup, Morin (pentahidroxiflavonă), cu rezultate promițătoare (Solly și colab. 1971).

1.17.3. TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

Cînd intoxicația a debutat clinic și nu se poate stabili etiologia, tratamentul se va orienta spre combaterea efectelor exteriorizate prin simptome. O atitudine terapeutică similară se adoptă și în cazurile cînd agentul cauzal este cunoscut, dar intoxicația este lipsită de un tratament specific. Asemenea situații întîlnim în cazul aflatoxicozelor (în general a micotoxicozelor), în intoxicațiile cu unele raticide (fosfură de zinc, ANTU), moluscide (metaldehida), erbicide (derivați ai acidului fenoxiacetic și dinitrofenolului), fungicide (thiram, clorfenoli) și altele.

Tratamentul simptomatic se bazează pe combaterea semnelor clinice prezentate de animale.

Restabilirea activității cardiace se face cu ajutorul tonicelor cardiace de urgență (strofantine) sau de durată (digitalice). Analepticele cardiace cum ar fi cofeina, camforul, cardiazolul, nicetamida, restabilesc activitatea cardiovasculară, dar nu pot fi folosite în intoxicațiile în care există simptome de excitație a sistemului nervos central sau de cardiopatii și vasculopatii. Substanțele vasoconstrictoare (adrenalină, norartrinal, efedrină) presupun de asemenea rezerve, recomandîndu-se în unele cazuri de colaps vascular Substanțele vasodilatatoare (tolazolin, teoglucin, nitroglicerină) sînt mai rar folosite în medicina veterinară.

Scanned with OKEN Scanner

— Stările hemoragipare cum sînt cele întîlnite în intoxicaţiile cu rodenticide (warfarină, cumarină, oxicumarină şi dicumarină) sau unele plante (sulfină) se combat prin folosirea vitaminei K_1 administrată intravenos sub forma preparatului fitomenadion. Trombina injectabilă dă rezultate bune, dar este pentru uz uman. Oprirea rapidă a hemoragiilor se poate realiza prin folosirea peptonei Wite soluţie 5% în ser clorurat 0,5% sterilizat pe baie marină, în doze de 40—50 ml la animalele mari, 10—20 ml la cele mici. Gelatina hidrolizată sub forma preparatului gelofusin, are acţiune promptă, dar de scurtă durată. Administrările intravenoase de clorură de calciu sau gluconat de calciu au acţiune adjuvantă bună.

— Tulburările de respiraţie se combat prin analeptice respiratorii (lobelină, pentetrazol). Dispneea consecutivă spasmului bronşic se tratează cu efedrină sau derivaţi de belladonă. Congestia pulmonară şi edemul pulmonar se combat cu derivative. Remedierea hipoxiei se face prin oxigenoterapie.

— Tulburările nervoase se tratează după caz. Stările de supraexcitaţie sau convulsiile vor fi contracarate prin sedative, tranchilizante, hipnotice sau chiar narcotice. Contracţiile tetaniforme pot fi anihilate prin curarizante. Simptomele depresive vor fi combătute cu excitante ale sistemului nervos central.

— Tulburările digestive se tratează numai în măsura în care ele afectează în mod serios starea generală a animalului. Colicile abdominale sau spasmele musculaturii netede se combat prin spasmolitice (parasimpaticolitice, papaverină, procaină i.v.); meteorizaţiile şi timpanismul cu antifermentescibile, evacuarea gazelor prin sondă sau în ultimă instanţă trocarizarea. Atoniile grave ale tubului digestiv se tratează cu parasimpaticomimetice, ruminol şi rumisan. Constipaţia se combate prin laxative şi purgative, diareile rebele prin antidiareice.

— Echilibrul hidroelectrolitic se restabileşte prin administrarea de soluţie izotonică de clorură de sodiu 9‰ sau soluţia Ringer (clorură de sodiu 9,0 g, clorură de potasiu 0,4 g, clorură de calciu 0,25 g, bicarbonat de sodiu 0,20 g şi apă distilată q.s.ad 1 000 ml).

În stările de acidoză se va folosi o soluţie formată din :

Clorură de sodiu	6,1 g
Clorură de potasiu	0,3 g
Clorură de calciu	0,1 g
Lactat de sodiu	1,5 g
Apă distilată ad	1000,0 g

— Tratamentul alcalozei se va face prin administrarea unei soluţii compuse din 25 g dextroză şi 5 g clorură de sodiu la un litru de apă distilată.

1.17.4. MIJLOACE TERAPEUTICE CARE FAVORIZEAZĂ ELIMINAREA TOXICELOR DIN ORGANISM

Pentru a elibera organismul de prezenţa şi acţiunea substanţelor toxice, este necesar să se încerce prin toate mijloacele grăbirea eliminării lor. Principalele modalităţi preconizate sînt următoarele : stimularea metabolizării toxicelor şi stimularea epuraţiei.

— **Stimularea metabolizării toxicelor.** Este o problemă nouă, în curs de cercetare şi care probabil în anii viitori va aduce o contribuţie importantă la tratamentul intoxicaţiilor. Folosirea aşa-numiţilor „inductori enzima-

Scanned with OKEN Scanner

tici", care stimulează activitatea de metabolizre desfășurată de enzimele microzomale ale celulelor hepatice sau altor organe, reprezintă un mijloc de grăbire a eliminării toxicelor.

Se cunosc astăzi aproximativ 200 de substanțe capabile de inducție enzimatică. Ele fac parte de cele mai variate grupe de medicamente : eter etilic (narcotic) fenilbutazonă (analgezic-antipiretic), fenobarbital (hipnotic), meprobamat (tranchilizant), nicetamidă (excitant al s.n.c.), imipramină (antidepresiv). Efecte similare prezintă o serie de aditivi furajeri (hidroxitoluenul, butilat), pesticide (DDT, clordan) și alte substanțe existente în mediul înconjurător.

Dintre inductorii enzimatici cele mai bune rezultate se pare că le dă fenobarbitalul.

Stimularea metabolizării toxicelor are loc prin creșterea sintezei de enzime microzomale, incluzînd și citocromul P-450. Administrînd comparativ la animale cîțiva inductori enzimatici, cantitatea de citocrom P-450 a crescut cu 150% la clorpromazină, 175% la glutetimid (noxyron) și 250% la fenobarbital. Creșterea comparativă a metabolizării pentru cîteva substanțe a fost de 140—160% la clorpromazină, 190—200% glutetimid și 260—300% la fenobarbital (după K a t o, 1966). Se poate observa că inducția enzimatică produsă de fenobarbital crește de 2,5 ori cantitatea de citocrom P-450 și de 2,6—3 ori cantitatea de substanță metabolizată. Timpul de înjumătățire al zooxazolaminei (miorelaxant) a coborît de la 9 ore la șobolanii martori, la 48 minute la cei pretratați cu fenobarbital.

Stimularea epurației substanțelor toxice. Eliminarea cît mai rapidă a toxicului din organism se realizează prin stimularea căilor de epurare. Cu ani în urmă, se foloseau la animale venisecțiile largi, dar această metodă tinde să fie abandonată. Tendința actuală este de a dilua masa sanguină și a stimula eliminarea pe căi fiziologice a unor cantități mari de lichid, care antrenează și o parte din substanța toxică.

Ventilația pulmonară reprezintă calea de eliminare pentru o serie de toxice gazoase și volatile. Stimularea ventilației pulmonare duce implicit la creșterea ratei de eliminare a acestora. Oxigenul și oxigenoterapia se utilizează în numeroase intoxicații. Stimularea ventilației pulmonare se face însă prin folosirea carbogenului (amestec de 5% bioxid de carbon și 95% oxigen). Bioxidul de carbon prin stimularea chemoceptorilor sinusului carotidian și aortic, precum și prin acțiunea directă, excită centrul respirator și activează ventilația pulmonară. Nu se recomandă însă a fi folosit în cazurile de deprimare profundă a centrului respirator produsă de unele toxice, întrucît în asemenea situații prin acidoza pe care o provoacă agravează intoxicația. Excitantele centrului respirator, în special lobelina, pot da rezultate bune în asemenea cazuri.

Eliminarea toxicelor se face în cea mai mare proporție pe cale renală. Stimularea diurezei reprezintă una din modalitățile terapeutice de mare importanță în combaterea intoxicațiilor. Nu trebuie uitat însă faptul că eliminarea lichidiană cu ajutorul purgativelor osmotice sau prin stimularea secreției glandelor exocrine (substanțe parasimpaticomimetice) poate ajuta epurația toxicelor.

Activarea diurezei poate reduce cu 2/3 stadiul acut al intoxicațiilor (B i s m u t h și R a o u l, 1968). Căile de realizare sînt : diureza forțată neutră și modificarea *p*H-ului urinar.

Scanned with OKEN Scanner

Diureaza forțată neutră. Are ca scop creșterea filtrării glomerulare. Eliminarea toxicelor este proporțională cu debitul urinar. Prin diluarea filtratului, gradientul de concentrație dintre lichidul tubular și cel peritubular scade ; aceasta duce la o reducere a resorbției pasive și augmentarea eliminării. Deci creșterea clereance-ului substanțelor toxice va fi urmarea unei filtrări mărite și unei reabsorbții reduse.

Aportul hidric izotonic abundent poate declanșa poliuria ; acest mijloc are însă eficacitate redusă, deoarece o parte din toxic se reabsoarbe la nivelul tubilor proximali.

Diureticele sînt recomandate într-o măsură moderată. Ele solicită în general ficatul și rinichii, organe de obicei afectate în intoxicații. În cazul utilizării, se preferă sulfamidele diuretice și dintre acestea furosemidul (Lasix), în posologia cunoscută. Diurocardul se poate folosi cînd se urmărește acidifierea urinei. Teoglucinul este recomandat în multe intoxicații.

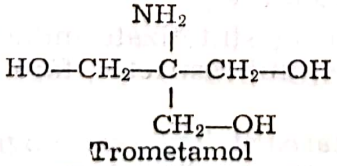
Diureza osmotică provoc prin soluții hiperosmolare sau substanțe cu distribuție în lichidul interstițial ce nu se resorb la nivelul tubilor urinari pare să fie modalitatea cea mai recomandabilă. Se pot folosi în acest scop soluțiile de glucoză 10%, manitol 10% sau uree 5 M. Soluțiile puternic hipertonice de glucoză 20%, 33% și 40% se recomandă sub formă de injecții intravenoase lente, în cazurile cînd funcția renală este nealterată.

Modificarea pH-ului urinar. La nivelul tubilor uriniferi, gradul de ionizare al substanțelor toxice hotărăște în mare măsură reabsorbția sau eliminarea lor. Epiteliul tubilor renali, ca și alte membrane din organism, permite în mod preferențial absorbția substanțelor liposolubile. Acizii și bazele slabe se disociază în conținutul tubilor uriniferi în funcție de *p*H-ul urinei. Forma neionizată se elimină aproape în totalitate.

Atunci cînd toxicul este cunoscut, pe baza PK_a al substanței și *p*H-ului urinar se poate stabili modalitatea terapeutică de favorizare a eliminării. În general pentru acizii slabi se folosește alcalinizarea urinei, iar pentru bazele slabe acidifierea ei. Desigur că acest enunț general trebuie concretizat la cazul care necesită intervenția terapeutică ; la animale există diferențe mari de *p*H urinar în funcție de specie și alimentație iar constanta de disociație a substanțelor toxice variază în limite foarte largi.

Pentru acidifierea urinei se folosesc : clorura de amoniu și clorura de arginină. Așa cum s-a arătat, preparatul diurocard poate da rezultate bune.

Pentru alcalinizarea urinei se recomandă bicarbonatul de sodiu 14‰, trometamol 36,6‰ și lactat de sodiu (Na+1 000 mEq/1 000 ml). Trometamolul livrat la noi sub forma produsului tham (trisaminol) este o bază aminată ce se combină cu bioxidul de carbon formînd bicarbonat. Se utilizează în combaterea acidozelor și ca alcalinizant al urinei. Dă rezultate bune în intoxicațiile accidentale cu acid salicilic sau barbiturice (în special la cîini). Este și un diuretic osmotic.



Trometamol
(Tham, Trisaminol)

Scanned with OKEN Scanner

În ultimul timp, o metodă care este de mult folosită în medicina umană tinde să fie extinsă în terapeutica intoxicaţiilor la animale. Este vorba de dializa peritoneală. Ea se axează pe difuziunea pasivă prin membrana semipermeabilă peritoneală, pe baza căreia se produce un schimb între mediul lichid al organismului şi soluţia de dializă. În urma acestei difuziuni dirijate, toxicul liber (necuplat) din organism pătrunde în soluţia de dializă unde este captat, realizîndu-se epurarea treptată a acestuia. Metoda este folosită deocamdată numai la animale mici, în clinici sau spitale veterinare.

1.18. PROFILAXIA GENERALĂ A INTOXICAŢIILOR

Dictonul : „mai uşor e să previi o boală decît să o tratezi“ îşi găseşte deplină valabilitate, în special în acest domeniu al intoxicaţiilor.

Dacă ţinem cont de faptul că nu rareori intoxicaţiile iau un caracter de masă, iar tratarea individuală a tuturor animalelor este practic imposibilă, mai ales cînd îmbracă forme fulgerătoare sau supraacute, se poate aprecia cu obiectivitate, oportunitatea şi eficacitatea ansamblului de măsuri profilactice, chiar şi atunci cînd sînt mai dificil de aplicat.

De aceea, pentru prevenirea intoxicaţiilor la animale, se impun următoarele măsuri :

— înarmarea personalului din sectorul creşterii animalelor cu cele mai utile cunoştinţe, care să permită aplicarea unor măsuri menite să contribuie la prevenirea intoxicaţiilor ;

— evitarea schimbării bruşte a alimentaţiei chiar şi în cazul unui furaj de valoare nutritivă superioară şi de cea mai bună calitate ;

— nu vor fi admise în hrana animalelor furaje alterate, fermentate, mucegăite etc. ;

— nu vor fi scoase animalele la păşune, decît după ce s-a făcut o analiză botanică a acesteia şi s-au îndepărtat plantele recunoscute ca toxice ;

— nu se vor scoate la păşune animalele înfometate, care vor consuma neselectiv ;

— se va evita scoaterea animalelor pe păşunile care în anii precedenţi au produs intoxicaţii la animale ; se va admite păşunatul numai după identificarea şi distrugerea plantelor toxice ;

— înainte de a fi scoase animalele pe o păşune nouă, se vor scoate cîteva animale de reformă şi vor fi lăsate să pască cîteva zile ;

— se va avea în vedere că, datorită pericolului de poluare pe care-l prezintă anumite industrii, să nu se destineze terenuri pentru cultivarea plantelor furajere în preajma acestora ;

— să nu se amplaseze adăposturi pentru animale în vecinătatea unor fabrici şi uzine ale căror emanaţii conţin elemente toxice care pot fi vehiculate de vînt pînă la distanţe mari (15—20 km sau chiar mai mult) ;

— ori de cîte ori se termină furajul dintr-o magazie, siloz etc., urmînd a se începe altele din aceeaşi categorie, să se considere că e un furaj complet nou şi să se procedeze ca atare ;

— introducerea nutreţurilor sintetizate industrial în raţiile animalelor, să se facă în spiritul protocolului respectiv, fără a se încălca instrucţiunile prevăzute ;

— se recomandă respectarea strictă a posologiei, a conduitei terapeutice recomandate de medici şi evitarea abuzului de medicamente, ca şi a folo-

Scanned with OKEN Scanner

sirii preparatelor farmaceutice perimate sau prost conservate, fără etichete etc. ;

— se va ţine seama de compoziţia raţiilor în factori micro- şi macroergici şi de sinergismul sau antagonismul dintre unele componente ale raţiei ;

— toate substanţele chimice destinate agriculturii să fie depozitate în încăperi corespunzătoare, să fie etichetate şi notate „otravă“ şi să fie ţinute sub cheie de o persoană autorizată ;

— este recomandabil ca să nu se depoziteze pesticidele şi îngrăşămintele chimice, în general, nici chiar provizoriu în şoproane sau adăposturi improvizate, de unde pot fi antrenate de apele rezultate din ploi şi deversate în fîntîni, padocuri etc. ;

— să se cunoască toate acţiunile fitosanitare, de îngrăşare a solului cu chimicale etc., pentru a se instrui personalul din sectorul zootehnic cu măsurile ce derivă de aici ;

— manipularea pesticidelor şi a îngrăşămintelor chimice să se facă numai sub îndrumarea şi controlul permanent al specialiştilor ; după terminarea acţiunii, ustensilele şi mijloacele de transport utilizate se vor curăţa în locuri special amenajate, astfel încît să nu mai prezinte nici cel mai mic pericol pentru sănătatea omului şi animalelor ;

— după tratarea păşunilor sau culturilor furajere cu diverse substanţe toxice pentru animale, acestea nu vor avea accesul la păscut în aceste zone decît după ce a trecut timpul prevăzut pentru acea substanţă ;

— după tratarea adăposturilor prin gazare sau aerosoli, nu vor fi introduse animalele în aceste încăperi, decît după ce s-au luat toate măsurile de detoxicare radicală, prevăzute în protocol ;

— se vor lua măsuri ca dăunătorii morţi sub acţiunea pesticidelor să nu poată fi consumaţi de păsări sau mamifere ;

— amplasarea momelilor cu prilejul acţiunii de deratizare, se va face în baza unei scheme cu repere precise şi cu precauţia ca animalele utile să nu aibă posibilitatea de a le consuma ;

— se vor lua toate măsurile de prevedere, pentru ca pe nici o cale, să nu se contamineze cu pesticide, îngrăşăminte chimice etc. apa potabilă, apele piscicole şi în general nici o sursă de apă care poate fi consumată de animale ;

— periodic se vor lua probe de apă sau ori de cîte ori există suspiciunea contaminării acesteia şi se vor trimite la laboratorul de specialitate pentru analiză.

Scanned with OKEN Scanner

Cap. 2. INTOXICAȚIILE CU PLANTE

2.1. GENERALITĂȚI ASUPRA INTOXICAȚIILOR CU PLANTE

Intoxicaţiile cu vegetale nu şi-au pierdut din actualitate, cu toată avalanşa de intoxicaţii care sînt rezultatul dezvoltării industriale, a creerii de noi ramuri de industrie care poluează mediul ambiant, a dezvoltării de centrale termo-nucleare şi a folosirii pe scară largă în cele mai variate domenii de activitate, a izotopilor radioactivi.

Dacă s-ar cere să se ierarhizeze plantele în funcţie de gradul de toxicitate pe care-l prezintă, această operaţie nu ar fi posibilă, deoarece acest pericol pe care-l prezintă pentru animale, este în funcţie de o serie întreagă de factori. În primul rînd, există posibilitatea ca o plantă, care într-o anumită zonă este plantă toxică, în altă zonă să fie o excelentă plantă furajeră sau chiar în aceeaşi zonă, într-un an să producă intoxicaţii la animale, iar în anii următori să nu provoace nici-o tulburare.

În general, toxicitatea plantelor este în funcţie de anotimp, de condiţiile meteorologice, de condiţiile pedo-climatice, de acţiunile de fertilizare a solului cu chimicale şi de natura fertilizantului, de specie, de individ, de starea de întreţinere, de starea de sănătate a animalului, de stadiul în care se găseşte planta (înainte de înflorire, în timpul sau după înflorire, verde sau uscată etc.).

Tulburări la animale poate să determine şi consumul unor plante care nu prezintă nici un grad de toxicitate, ba chiar reprezintă un furaj de bază, mai ales cînd se schimbă brusc regimul alimentar. De asemenea, există posibilitatea ca unele plante furajere să determine intoxicaţii la animale atunci cînd loturile furajere sînt situate în preajma unor industrii a căror emanaţii poluează plantele.

Luîndu-se în consideraţie chiar numai aceste posibilităţi de producere a unor intoxicaţii, se poate aprecia responsabilitatea specialistului în diagnosticul şi prevenirea intoxicaţiilor cu plante.

Pentru aceasta, cînd se suspicionează intoxicaţii de natură vegetală, se va proceda la analiza botanică a păşunii, a fînului cosit, a furajului însilozat, a nutreţurilor combinate ; nu trebuie neglijată nici analiza botanică a conţinutului gastric care furnizează elemente preţioase.

Pentru a facilita identificarea plantelor toxice, se va apela la atlasele sau determinatoarele de plante şi la specialiştii în acest domeniu (biologi, ingineri agronomi etc.).

Scanned with OKEN Scanner

2.2. LISTA PLANTELOR DIN ȚARA NOASTRĂ ȘI A PRINCIPIILOR TOXICE PE CARE LE CONȚIN

Pe baza bibliografiei autohtone și din țările învecinate, s-a întocmit lista cu plantele care interesează din punct de vedere toxicologic, țara noastră : în paranteză sînt prescurtări care indică principiul toxic conținut de plantă, după cum urmează : A = alcaloizi ; G = glucozizi (îndeosebi de tip digitalic și strofantinic) ; Tg = tioglucozizi ; S = saponine ; Cg = glucozizi cianogenetici ; Oe = uleuri eterice ; cuvintele legate de o prescurtare cu o linioară, indică denumirea unui principiu toxic (gitagină-S) ; cînd planta conține mai multe principii toxice este subliniat cel principal care indică tipul intoxicației (exemplu la *Lolium*, intoxicația are caracterul intoxicației cu alcaloizi, această prescurtare fiind subliniată).

Lista amintită a plantelor toxice de la noi, susceptibilă de completări se prezintă astfel : *Acer negundo* (arțar american ; A) ; *Achillea millefolium* (coada șoricelului) ; achileină -Cg., tanin, nitrați, acizi ; *Aconitum* sp. (omag ; aconitină ș.a.A.) ; *Acorus calamus* (obligeană ; Oe) ; *Actea spicata* (orbalț ; Oe și un principiu iritant) ; *Adonis vernalis* (ruscuță de primăvară ; adonidozid și adonivernozid-G) ; *Aesculus hippocastanum* (castan sălbatic ; S, tanin) ; *Aethusa cynapium* (pătrunjelul cîinelui ; coniină, cinapin-A, Oe, probabil Cg) ; *Agrostema githago* (neghină ; gitagină-S ș.a.) ; Alliaria officinalis (usturoiță, A, Oe ș.a.) ; *Allium* (ceapă, usturoi ; A, Oe, Tg ș.a.) ; *Althaea* sp. (nalbă mare ; tanin ș.a.) ; *Alyssum* sp. (ciucușoară ; Oe) ; *Amarantus* sp. (știrul ; fotodinamic) ; *Amorpha fructicosa* (salcîm mic ; toxalbumine) ; *Amygdalus* sp. (migdal ; în sîmburi Cg) ; *Anagallis arvensis* (scînteuța ; G, S) ; *Anchusa officinalis* (limba boului ; cinoglisină, consolidină-A) ; *Andromeda polifolia* (ruginare ; andromedotoxină-G) ; Anemone sp. (oițe, floarea peștilor ; protoanemonină-Oe) ; *Angelica officinalis* (anghelică ; Oe, cumarine) ; *Anthemis* (romaniță ; Oe, alcooli) ; *Anthoxanthum* (vițelar ; Cg, nitrați, cumarine) ; *Antirrhinum majus* (gura leului ; G) ; *Arabidopsis thaliana* (probabil Tg) ; *Arabis* (gîscariță ; Oe) ; *Arctostaphylos uva-ursi* (strugurele ursului ; arbutina-G, tanin ș.a.) ; *Arenaria serpyllifolia* (studeniță ; S) ; *Aristolochia clematitis* (mărul lupului ; aristolochină-A, Oe, colină ș.a.) ; *Artemisia* (pelin ; absintol-Oe, absintina-G amar ș.a.) ; *Armeniaca vulgaris* (cais ; în sîmburi Cg) ; *Armoracia* (hrean ; Tg) ; *Arnica montana* (arnică ; Oe) ; *Arctium* (brustur ; arctină-G, Oe) ; *Arum maculatum* (rodul pămîntului ; arină, aronină-probabil S, Oe sau Cg) ; *Aruncus vulgaris* (barba popii ; A) ; *Asarum europaeum* (pochivnic ; azaron-Oe, azarin-A, G) ; *Asperula odorata* (vinariță ; asperulozid-G, cumarină) ; *Atriplex* (lobodă ; probabil A) ; *Atropa belladonna* (mătrăgună ; hiosciamină ce trece în atropină, scopolamină, beladonină ș.a. A, cumarine ș.a.) ; *Barbarea vulgaris* (cruștea ; probabil Tg) ; *Berberis* (dracilă ; berberina, oxiaconitina-A) ; *Beta vulgaris* (sfecla ; *nitrați*, oxalați, exces hidrocarbonat, impurități, S. G. ș.a.) ; *Betula* (mesteacăn ; betulozida-G, S, Oe) ; *Bidens* (dentiță ; fotodinamic) ; *Borago* (limba mielului ; mucilaginoase, minerale) ; *Brassica oleracea* (varză ; antitiroidieni ?, acțiune anemiantă, hemoglobinurie) ; *Brassica rapa* (rapiță sălbatică ; Tg, antitiroidieni, nitrați) ; *Bryonia* (împărătească ; bryonidina, bryonina-G, Oe) ; *Bupleurum* (urechea iepurelui ; S) ; *Buxus sempervirens* (cimișir ; buxina, parabuxina, buxidina-A, Oe) ; *Calendula* (filimică ; S) ; *Calla palustris* (coada zmeului ; G, S, A) ; *Caltha*

Scanned with OKEN Scanner

(calcea calului ; protoanemonină-Oe) ; *Cannabis sativa* (cînepă ; canabina similară haşişului) ; *Capsella bursa pastoris* (traista ciobanului ; acetilcolină, tiramină, compuşi fenolici, Tg ; coprostază cu fecaloame la cal) ; *Cardamine* (stupitul cucului ; Tg) ; *Carduus* sp. (ciulini, spini ; nitraţi) ; *Carex* (rogoz ; Cg) ; *Centaurea* (pesmă, mături ; Cg, „boala mestecatului" şi hipoglicemie la cal) ; *Centaurium* sp. (fierea pămîntului ; G, A) ; *Cephalaria* sp. (sipică ; A) ; *Cerasus* (cireş ; în sîmburi Cg) ; *Chaerophyllum* (antonică, barboi ; A) ; *Cheiranthus cheiri* (micşunele ; G, Tg) ; *Chelidonium majus* (rostopască ; chelidonina, cheleritrina ş.a.A) ; *Chenopodium* sp. (spanac sălbatic ; leucină-A, Oe) ; *Chrysanthemum* sp. (calapăr, vetrice ; Oe, tanin, substanţe amare ş.a.) ; *Cichorium* (cicoare ; cichoriina-G, alcool, substanţe amare) ; *Cicuaa virosa* (cucuta de apă ; cicutoxina ş.a. Oe etc.) ; *Cimicifuga* (S), *Cirsium* sp. (pălămidă ; nitraţi, fitobezoare la oi) ; *Clematis* sp. (curpen, luminoasă) Oe corespunzător protoanemoninei) ; *Cnicus benedictus* (schinel ; substanţe amare) ; *Colchicum autumnale* (brîndușa de toamnă ; colchicină, colchiceină-A) ; *Colocynthis citrullus* (lubeniţă ; nematurată provoacă deranjamente digestive) ; *Colutea arborescens* (salcîm galben ; citizina-A, tanin) ; *Conium maculatum* (cucută ; coniina, conhidrina ş.a.A) ; *Convallaria majalis* (lăcrămioare ; convallamarina-G, convallarina-S, Oe ş.a.) ; *Convolvulus arvensis* (volbură ; convolvulină-G) ; *Coronnilla* (coroniște ; coronilina G) ; *Corydalis* (brebeni ; A) *Corylus avellana* (alun ; Oe) ; *Cucumis* (castravete ; pepene ; probabil G) ; *Crataegus* (păducel ; Oe, G ş.a.) ; *Crocus* (şofran ; Oe ş.a.) ; *Cucurbita* sp. (bostan ; acţiune mecanică digestivă ş.a.) ; *Cuscuta* sp. (torţel ; probabil A, G) ; *Cydonia oblonga* (gutui ; Cg) ; *Cynanchum vincetoxicum* (iarba fiarelor ; asclepiadina, vincetoxina-G) ; *Cynoglossum* sp. (turbarea cîinelui ; cinoglosina, consolidina, viridiflorina-A) ; *Cynodon dactylon* (pir gros ; Cg) ; *Cytisus* sp. (lemnul bobului ; citisina, sparteina-A, scoparina-G) ; *Daphne* sp. (tulichina lupului ; dafinin-G, mezerină-răşină ş.a.) ; *Datura stramonium* (laur ; atropina, hiosciamina, hioscina-A) ; *Daucus carota* (morcov sălbatic ; nitraţi) ; *Delphynium* sp. (nemţişor ; A diferiţi) ; *Dictamnus albus* (frăsinel ; dictamina, schimianina-A, Oe) ; *Digitalis* sp. (digitală ; mai mulţi G) ; *Dipsacus pilosus* (varga ciobanului ; A) ; *Doronicum* sp. (cujdă, iarba ciutei ; ?) ; *Drosera* sp. (roua cerului ; compuşi naftachinonici) ; *Dryopteris filix-mas* (feriga ; filicina, filmaronul ş.a. derivaţi fluoroglucinici, Oe, o tiaminază ; semne digestive şi nervoase) ; *Echinops* sp. (măciuca ciobanului ; echinopsina-A, S) ; *Echium sp.* (capul şarpelui ; cinoglosina, consolidina-A) ; *Elaeagnus angustifolia* (răchiţică ; eleaghină-A ş.a.) ; *Ephedra distachya* (cîrcel ; efedrină, pseudoefedrină-A) ; *Equisetum* sp. (coada calului ; equisetina-A, tiaminază ş.a.) ; *Eryngium* sp. (scai vînăt ; S) ; *Erysimum* sp. (scuipatul cucului ; Tg, G) ; *Euphorbia* sp. (laptele cucului ; latexul conţine anhidrida acidului euforbic, cu efecte digestive, circulatorii, nervoase ş.a.) ; *Evonymus* sp. (voniceriu ; evonimina-G) ; *Fagopyrum* sp. (hrişcă ; rutina-G, filoeritrina — porfirină fotodinamică) ; *Fagus sylvatica* (fag ; fagin-A) ; *Filipendula* sp. (aglică ; Cg) ; *Foeniculum vulgare* (fenicul ; Oe) ; *Fragaria* sp. (fragi ; tanin) ; *Fraxinus* sp. (frasin ; tanin ş.a.) ; *Fritillaria* sp. (lalea pestriţă ; tulipin A) ; *Fumaria* sp. (fumăriţă ; fumarina, protopina-A, *Galanthus* sp. (ghiocel ; galantina ş.a.A) ; *Galega officinalis* (ciumărea ; A, S, ş.a.) ; *Galeopsis* sp. (tapaşnic ; Oe) ; *Galinsoga* sp. (nitraţi) ; *Galium* sp. (sînziene ; A, S, tanin ş.a.) ; *Genista* sp. (grozamă ; A, Oe, tanin) ; *Gentiana* sp. (ghinţură ; G, A, substanţă amară) ; *Geum* sp. (cerenţel ; tanin) ; *Glaucium* sp. (mac

Scanned with OKEN Scanner

cornut ; diferiți A) ; *Gladiolus* sp. (săbiuță ; A, G, Oe) ; *Glechoma hederacea* (rotunjoară ; Oe, tanin, colină ș.a. ; în principal semne respiratorii la cal) ; *Gleditschia triacanthos* (glădică ; toxalbumină) ; *Glyceria maxima* (mana de apă ; Cg) ; *Glycine hispida* (soia ; toxine necunoscute ; turtele sau șroturile după extracția cu tricloretilen determină un sindrom hemoragipar — boala lui Duren) ; *Gnaphalium* sp. (siminoc ; nitrați) ; *Gossypium herbaceum* (bumbac ; gossipol — substanță colorantă) ; *Gratiola officinalis* (veninariță ; gratiolina, gratiogenina-G, tanin ș.a.) ; *Gypsophila muralis* (gipsăriță ; S) ; *Hedera helix* (iedera zînelor ; S) ; *Helleborus* sp. (spînz ; heleborina, korelborina-G) ; *Helianthus annuus* (floarea soarelui ; nitrați) ; *Heliotropium europaeum* (vanilie sălbatică ; A) ; *Heracleum* sp. (crucea pămîntului ; Oe, rășini ș.a.) ; *Herniaria* sp. (feciorică ; Oe, rășini, acizi etc.) ; *Holcus* sp. (flocoșică ; Cg) ; *Humulus lupulus* (hamei ; Oe, rășini, acizi ș.a.) ; *Hyoscyamus niger* (măselariță ; hiosciamina, scopolamina, hioscina, atropina-A) ; *Hypericum* sp. (pojarniță ; *fotodinamic*-hipericina, Oe, A, G) ; *Hyssopus officinalis* (isop ; Oe, tanin) ; *Iberis amara* (A) ; *Inula* sp. (iarbă mare ; Oe, alantopicrina substanță amară ș.a.) ; *Iris* sp. (stînjenel ; iridina-G) ; *Isatis tinctoria* (drobușor ; Tg) ; *Isopyrum thalictroides* (găinuși ; protoanemonină-Oe) ; *Juglans* (nuc ; A, Oe, acizi, tanin ș.a.) ; *Juncus* sp. (rugină ; probabil Cg) ; *Juniperus* sp. (ienupăr ; Oe, rășină etc.) ; *Laburnum anagyroides* (v. Cytisus) ; *Lactuca* (lăptucă ; Oe, rășină, acizi, etc.) ; *Lamium* sp. (urzica-moartă ; Oe, S) ; *Lappa* (v. Arctium) ; *Larix decidua* (zadă ; Oe, rășină, substanțe amare, acizi etc.) ; *Lathyrus* sp. (mazărea porcească ; lintea ; discutat A, fotodinamice, Cg, antivitamină E, acid fitic, asociere cu alte plante toxice, mucegăire) ; *Lavandula angustifolia* (levănțică ; Oe, cetonă etc.) ; *Lens culinaris* (linte ; ar produce tulburări prin carențe) ; *Lepidium draba* (urda vacii ; Oe) ; *Leucojum* sp. (ghiocei bogați ; licorina, galantamina, izotacetina-A) ; *Levisticum officinale* (leuștean ; Oe) ; *Ligustrum vulgare* (lemn cîinesc ; ligurina-G) ; *Linaria* sp. (linariță ; G, acizi, tanin) ; *Linum* sp. (in ; linamarina, linamarozidul-Cg ș.a.) ; *Lithospermum* sp. (mărgelușă ; nitrați, probabil estrogeni) ; *Lobelia* sp. (A) ; *Lolium tremulentum* (sălbăție ; temulina-*A*, Cg, estrogeni) ; *Loranthus europaeus* (vîsc ; peptide, acizi, fenoli ș.a.) ; *Lotus* sp. (ghizdei ; Cg) ; *Lupinus* sp. (lupin ; A) ; *Lycium halimifolium* (cătină de garduri ; A, acțiune traumatică) ; *Lycopodium* sp. (brădișor ; A ș.a.) ; *Lythrum* sp. (răchițan ; G, tanin) ; *Malva* sp. (nalbă ; tanin ș.a.) ; *Matthiola incana* (micsandră ; G) ; *Matricaria* sp. (mușețel ; Oe, cumarine) ; *Medicago* sp. (lucernă, trifoi sălbatic ; fotodinamice, probabil S, estrogeni ș.a.) ; *Melampyrum* sp. (sor cu frate ; G) ; *Melica* sp. (mărgică ; Cg) ; *Melilotus* sp. (sulfină ; *cumarine* și derivați, acizi, G ș.a.) ; *Menyanthes trifoliata* (trifoiște ; G, substanță amară) ; *Mercurialis* sp. (trepădătoare ; S, mercurialina-izomer al metil-aminei, cu efecte digestive, hepatice, renale etc.) ; *Milium* sp. (mei ; Cg) ; *Molinia coerulea* (iarbă albastră ; Cg) ; *Morus* sp. (dud ; toxici necunoscuți pentru păsări) ; *Narcissus* sp. (narcise ; narcitina-*A*, Oe, rășină) ; *Nasturtium officinale* (năsturel ; Tg) ; *Nerium oleander* (leandru ; oleandrina, nereina-G) ; *Nicotiana tabacum* (tutun ; nicotina, nicotinina, nicotineina, nicotelina-A) ; *Nigella* sp. (negrușcă ; Oe, ș.a.) ; *Nitraria schoberi* (A) ; *Nuphar luteum* (nufăr ; nufarina, nufaridina-A) ; *Nymphaea alba* (nufăr alb ; nimfeină-A) ; *Ocimum basilicum* (busuioc ; Oe, S, tanin, fenoli) ; *Oenanthe* sp. (mărăraș ; oanentina-rășină narcotică, felandrena-Oe) ; *Ononis* sp. (osul iepurelui ; S) ; *Origanum vulgare* (șovîrv ; Oe, tanin) ; *Ornithogalum* sp. (luișcă ; A,

Scanned with OKEN Scanner

G, toxalbumine) ; *Ornithopus sativus* (seradelă ; Cg) ; *Orobanche* sp. (verigel ; orobanchinina-A) ; *Oxalis* sp. (măcrișul iepurelui ; oxalat acid de potasiu ; v. și Rumex) ; *Oxytropis* sp. (luntricică ; A) ; *Padus* sp. (mălin ; Cg) ; *Panicum* sp. (mei ; fotodinamici) ; *Papaver* sp. (mac ; profina, papaverina, tebaina, narcotina ș.a. ; A) ; *Paris quadrifolia* (dalac ; paridina, paristiphina-S, A) ; *Pedicularis* sp. (darie ; A, probabil G ș.a.) ; *Peganum harmala* (peganina ș.a. A) ; *Persica vulgaris* (piersic ; în sîmburi Cg) ; *Petroselium crispum* (pătrunjel ; Oe, ș.a.) ; *Phaseolus* sp. (fasole ; phaseolunatin-G ; exces proteic ș.a.) ; *Phragmites communis* (stuf ; săruri de siliciu, iritante ale mucoasei digestive) ; *Phytolacca* sp. (cîrmîz ; fitolacina-A, S) ; *Picea excelsa* (molid ; Oe) ; *Pimpinella* sp. (pătrunjel de cîmp ; Tg) ; *Pinus* sp. (pin ; Oe) ; *Pirola* sp. (perișor ; tanin, acizi) ; *Pisum* sp. (mazăre ; vicianozid-Cg, estrogeni, furajare nerațională, alterare, amestec cu semințe de crucifere) ; *Plantago* sp. (pătlagină ; plantagonina, indicamina, indicaina-A, substanțe mucilaginoase) ; *Poa* (firuță ; Cg, estrogeni) ; *Polemonium coeruleum* (scara domnului ; S) ; *Polygala* sp. (amăreală ; G, alcool, substanță amară) ; *Polygonatum* sp. (coada cocoșului ; A, G) ; *Polygonum* sp. (troscot ; G, Oe, fotodinamic, tanin, siliciu ș.a.) ; *Populus* sp. (plop ; G, Oe ș.a.) ; *Potentilla* sp. (cinci degete : tanin, alcaline, hemoragipare) ; *Primula* sp. (ciuboțica cucului ; G ș.a.) ; *Prunus* sp. (prun ; în sîmburi prunozid Cg) ; *Pteridium aquilinum* (ferigă de cîmp ; tiaminază, hemoragipare ș.a. ; intoxicația cronică incriminată în cistita hemoragică a bovinelor) ; *Pulmonaria* sp. (mierea-ursului ; mucilaginoase, siliciu, probabil S ș.a.) ; *Pulsatilla* sp. (dediței ; protoanemonină-*Oe*, coloranți modificatori ai laptelui) ; *Quercus* sp. (stejar ; tanin, mucilagii, nitrați, rășini, acizi ș.a.) ; *Ranunculus* sp. (piciorul cocoșului ; protoanemonină-Oe ș.a.) ; *Rhamnus* sp. (vergariu, G) ; *Raphanus raphanistrum* (ridiche sălbatică ; Tg) ; *Rapistrum* sp. (probabil Tg) ; *Rheum* sp. (revent ; tanin, oxalice) ; *Rhinanthus* sp. (clocotici ; probabil rinantina-G) ; *Rhododendron kotschyi* (smîrdar ; andromedotoxină-G) ; *Rhus* sp. (oțetar ; suc lăptos iritant) ; *Ribes* sp. (agriș, coacăz ; Cg) ; *Ricinus communis* (ricin ; ricina-*toxalbumină*, ulei purgativ ș.a.) ; *Robinia* sp. (salcîm ; robina-*toxalbumină*) ; *Rorippa* sp. (probabil Tg) ; *Rosmarinus officinalis* (rosmarin ; Oe, acizi, tanin, alcooli ș.a.) ; *Rumex* sp. (măcriș ; oxalat acid de potasiu ; manifestări nervoase, digestive, respiratorii, circulatorii) ; *Ruta graveolens* (vîrnanț ; Cg, Oe, cumarine) ; *Salix* sp. (salcie ; salicina-G, tanin, gudron) ; *Salicornia herbacea* (iarbă sărată ; alcaline) ; *Salsola kali* (sărăcică ; alcaline) ; *Salvia* sp. (jaleș ; Oe, tanin) ; *Sambucus* sp. (soc ; Cg, Oe) ; *Saponaria officinalis* (săpunariță ; saponariotoxina-S) ; *Sarothamnus scoparius* (v. Cytisus) ; *Scabiosa* sp. (porc ; S) ; *Scilla* sp. (ceapă de mare, viorele ; scillaren-*G*, Oe) ; *Scopolia carniolica* (mutulică ; hioscianină, scopolamină-A) ; *Scirpus* sp. (țipirig ; Cg) ; *Scrophularia* sp. (iarbă neagră ; *S*, A) ; *Secale* sp. (secară ; nitrați, estrogeni) ; *Sempervivum* sp. (urechelniță ; acizi, rășină, tanin) ; *Senecio* sp. (spălăcioasă ; senecionina, senecina, senocifidina ș.a.A) ; *Setaria* sp. (mohor ; principii iritante necunoscute, acțiune mecanică) ; *Sideritis montana* (încheietoare ; A) ; *Silene* sp. (gușa porumbelului ; S) ; *Sinapis* sp. (muștar ; Tg) ; *Sisymbrium* sp. (voinicică ; Tg) ; *Sium* sp. (cosițel ; toxine necunoscute cu efect digestiv și nervos la taurine) ; *Soja hispida* (v. Glycine) *Solanum* sp. (cartof, lăznicior, zîrnă, pătlăgele ; solanina-glucoalcaloid) ; *Solidago* sp. (splinuță ; Oe, S, tanin) ; *Sonchus* sp. (susai ; nitrați) ; *Sorghum* sp. (sorg, mături ; Cg) ; *Spartium junceum* (buc-

Scanned with OKEN Scanner

șău ; sparteina-A) ; *Spinacia oleracea* (spanac ; nitrați) ; *Spiraea* sp. (tăulă ; G, Oe) ; *Stachys* sp. (jaleș ; nitrați, oxalați ș.a. cu efect în principal nervos) ; *Stellaria graminea* (rocoțea ; toxină necunoscută determinînd la cal hipertermie, depresiune nervoasă, modificări cardiace ș.a.) ; *Stipa* sp. (colilie ; acțiune mecanică) ; *Sylibum marianum* (armurariu ; nitrați) ; *Symphytum* sp. (tătăneasă ; tanin, acizi, A) ; *Syrenia* sp. (sirenină, sireniotoxină-G) ; *Tamarix* sp. (cătină roșie ; acizi, săruri de clor, tartrat acid de potasiu) ; *Tamus communis* (napi porcești de pădure G) ; *Tanacetum vulgare* (vetricea ; Oe, G, A) ; *Taxus baccata* (tisă ; taxina-A, taxicatina-G, rășină, Cg) ; *Thalictrum* sp. (rutișor ; Cg, talictrina, talictridina, talmidina ș.a.A) ; *Thlaspi* sp. (punguliță ; Tg) ; *Thuja occidentalis* (tuia ; Oe, alcooli, aldehide, cetone, acizi etc.) ; *Thymus* sp. (cimbrișor ; Oe, tanin) ; *Tribulus terrestris* (colții babei ; fotodinamic) ; *Trientalis europaea* (estrogeni) ; *Trifolium* sp. (trifoi ; cumarine, fotodinamic, Cg) ; *Triglochin* sp. (broscăriță ; Cg) ; *Trigonella* sp. (molotru ; S, mucilagii, nitrați, A) ; *Trollius europaeus* (bulbuci de munte ; protoanemonină-Oe) ; *Triticum* sp. (grîu ; nitrați) ; *Tulipa* sp. (lalea ; tulipin-A) ; *Ulmus* sp. (ulm ; tanin) ; *Urtica* sp. (urzică ; nitrați, acizi, rășini, amine biogene) ; *Vaccinium* sp. (afin, merișor ; arbutina, vaccinina-G, tanin) ; *Valeriana* sp. (odolean ; Oe, A, ș.a.) ; *Veratrum* sp. (știrigoaie ; protoveratrina, jervina, hermerina ș.a.A) ; *Verbascum* sp. (lumînărică ; Oe, S rășină, mucilagii ș.a.) ; *Verbena* sp. (urzicuță ; fotodinamic) ; *Viburnum* sp. (călin ; G, amară) ; *Vicia* sp. (măzăriche ; Cg, exces proteic, fotodinamic) ; *Vinca* sp. (saschiu ; vincanină, minorină, vinină ș.a.A, S tanin) ; *Viola* sp. (violete ; S, Oe) ; *Viscum album* (vîsc alb ; acizi, fenoli, viscotoxina-peptină) ; *Xanthium* sp. (scaiete ; A, G, iod, acțiune mecanică) ; *Xerathemum* sp. (plevaiță ; alterare lapte) ; *Zea mays* (porumb ; Cg, exces hidrocarbonat în faza de lapte-ceară mai ales, S, A, Oe) ; *Zygophyllum fabago* (S, A).

2.3. INTOXICAȚII CU DIVERSE PRINCIPII TOXICE CONȚINUTE ÎN PLANTE

2.3.1. INTOXICAȚII CU ALCALOIZI

Alcaloizii sînt principii organice vegetale, care conțin unul sau mai multe nuclee heterociclice azotate, cu proprietăți bazice imprimate de gruparea NH_2.

Alcaloizii nu sînt solubili în apă, decît în mică măsură, dizolvîndu-se în schimb cu ușurință în alcool și eter. Au gust amar și sînt foarte toxici. Ei sînt repartizați în toate părțile plantei, una și aceeași plantă putînd conține mai mulți alcaloizi.

În general, alcaloizii acționează toxic asupra sistemului nervos și parenchimelor și în mai mică măsură asupra pielii. Sînt adsorbiți cu ușurință de cărbune.

Plantele care conțin alcaloizi sînt marcate convențional în cadrul paragrafului 2.2. cu litera A.

Cele mai frecvente intoxicații cu alcaloizi sînt determinate de : steregoaie (*Veratrum album*), brîndușa de toamnă (*Colchicum autumnale*), tutunul (*Nicotiana tabacum*), macul roșu (*Papaver rhoeas*), cucuta (Conium maculatum), coada calului (Equisetum spp) etc.

Steregoaia *(Veratrum album)* crește în pajiști din etajul fagului, molidului și jneapănului.

Scanned with OKEN Scanner

Principalii toxici conținuți în ordinea toxicității sînt : protoveratrina, hermerina, jervina, pseudo-jervina etc. Alcaloizii se găsesc în toate părțile plantei, dar cu precădere în rizom ; abundă în lăstarii tineri.

Aceste principii acționează direct asupra mucoaselor tubului digestiv, producînd congestii, hemorgaii și chiar ulcere gastro-instestinale ; au acțiune iritantă asupra parenchimului renal și hepatic, iar asupra sistemului nervos acțiune iritantă inițial, apoi inhibitoare.

Intoxicația cu steregoaie se întîlnește mai frecvent la grajd, cînd fînul este amestecat cu această plantă.

Simptomatologia se traduce la bovine prin salivație abundentă și adesea vomizări, timp de cîteva ore sau zile, pentru ca apoi, tabloul clinic să se îmbogățească ; se constată anorexie, colici, meteorism, diaree, adesea sanguinolentă, gemete, tremurături musculare, hipo- sau agalaxie, insuficiență circulatorie și tendință la hipotermie, care se accentuează.

La porcine, intoxicația cu steregoaie debutează prin vomizări, care conduc frecvent la vindecare.

Diagnosticul se pune pe baza anchetei toxicologice, care include și analiza botanică a furajelor.

Prognosticul este de regulă grav.

Brîndușa de toamnă *(Colchicum autumnale)*, considerată ca cea mai răspîndită plantă din categoria celor care conțin alcaloizi, crește în pajiștile din etajul fagului și molidului. Această plantă are o particularitate deosebită și anume aceea că toamna, prin luna septembrie, înflorește, cele 2 sau 3 flori avînd culoarea mov deschis. Primăvara următoare, după primele raze de soare vor apărea cîteva frunze mari și totodată și fructul.

Acest gen de vegetație, cu totul aparte, este de o importanță excepțională în aprecierea toxicității fînului ; în luna iunie — de pildă — intoxicația este dată de prezența frunzelor și capsulelor în fîn, în timp ce în luna septembrie este dată de flori, deoarece frunzele sînt căzute.

Intoxicația la păsune se întîlnește primăvara și toamna, iar la grajd în tot timpul anului, în cazul că fînul conține această plantă.

Principiul toxic — colchicina — se găsește în toate părțile plantei. Prin uscare, planta pierde o parte din toxicitate, dar un fîn care conține brîndușă, constituie un pericol permanent pentru animale.

Modul de acțiune al colchicinei. Colchicina este un paralizant cerebral, cerebelos, bulbar și medular ; abolește mișcările voluntare, iar la bovine determină paraplegie.

Asupra sistemului nervos periferic are acțiune analgezică, consecutivă paraliziei nervilor senzitivi. Prin paralizia porțiunii terminale a pneumogastricului, determină meteorizația rumenului. Irită mucoasa gastrică și intestinală, ajungîndu-se la ulcere și chiar la perforații intestinale. La nivelul rinichiului determină leziuni de intensități diferite ; acționînd asupra sîngelui, colchicina determină inițial o leucopenie bruscă, dar pasageră, urmată de un puternic puseu leucocitar.

Simptomatologia este la bovine în funcție de cantitatea toxicului absorbit, de vîrsta animalului și de gradul de înfometare, distingîndu-se o formă gravă și una ușoară.

În forma gravă, simptomele apar la mai puțin de 2 ore după consum și se traduc prin : anorexie, sialoree, epiforă, enoftalmie, lumbago, scrîșniri din dinți, diaree albicioasă cu miros fetid, caracteristic, care ne amintește

Scanned with OKEN Scanner

de apa stătută dintr-un vas cu flori, dureri abdominale, tenesme, hipotermie. Nările sînt stenozate de mucozităţile uscate.

Evoluţia este rapidă, animalele putînd muri prin colaps în 2—6 ore în forma supraacută şi în cîteva zile în forma acută. Cu toată gravitatea bolii, circa 30% din cazuri se redresează în aproximativ două săptămîni.

Forma uşoară se manifestă prin simptome discrete ce se remit în cîteva zile.

Oile şi caprele sînt mult mai rezistente decît bovinele, putînd consuma cantităţi mari de brîndușă, fără urmări grave. Merită reţinut faptul că principiul toxic trece în cantitate mare în lapte la capră, putînd da intoxicaţii la copiii care consumă acest lapte.

Porcii sînt sensibili la colchicină, intoxicaţia manifestîndu-se prin salivaţie abundentă, disfagie, vomitări, diaree fetidă, adesea sanguinolentă, mers vaccilant.

Diagnosticul se bazează pe analiza botanică şi pe tabloul clinic descris.

Prognosticul este rezervat spre grav.

Mătrăguna *(Atropa belladona).* Această plantă, răspîndită prin păduri în zonele defrişate, pe coastele rîurilor, terenuri nelucrate etc., este foarte toxică pentru animale.

Datorită mirosului respingător, această plantă este evitată de animale, dar atunci cînd ajunge în fînul cosit sau în siloz, este consumată fortuit.

Planta verde conţine ca principii toxice scopulamină, belladonină şi hiosciamină, care prin uscarea plantei trece în izomerul ei — atropina.

Hiosciamina şi atropina sînt excitante ale sistemului nervos central şi paralizante ale pneumogastricului, prin blocarea receptorilor parasimpatici.

Modificările anatomopatologice nu au nimic caracteristic.

Simptomatologia se traduce prin midriază puternică, uscăciunea mucoaselor, tahipnee, tahicardie, tahisfigmie, diminuarea pînă la abolire a peristaltismului, constipaţie, fenomene de excitaţie corticală, tremurături musculare etc.

Diagnosticul se precizează pe baza midriazei exagerate care frapează şi pe analiza botanică a furajelor.

Prognosticul este rezervat.

Tutunul *(Nicotiana tabacum).* Tutunul este o plantă de cultură, foarte răspîndită la noi în ţară, în zonele de şes.

Principalul toxic al tutunului este nicotina care este prezentă în toate părţile plantei, cele mai bogate fiind frunzele ; nicotina se găseşte în combinaţie cu acidul tartric sau malic.

Nicotina inhibă sistemul nervos vegetativ, excită sistemul nervos central, irită puternic mucoasele şi mai puţin pielea.

D. L. pentru cîine este de 0,05—0,1, o singură picătură fiind suficientă pentru a-l omorî ; pentru cal D. L. este de 0,2—0,3.

Modificările anatomopatologice nu sînt caracteristice. La deschiderea cadavrului şi îndeosebi în urma secţionării stomacului şi intestinelor, exală un miros specific, puternic, de tutun.

Simptomatologia se traduce prin mioză, ptialism, vomitări, diaree, dispnee gravă, puls slab, aritmic, poliurie, convulsii tonice desfăşurate în suite cu pauze scurte, după care urmează o fază depresivă, animalele sfîrşind prin şoc toxic sau asfixie datorită paraliziei muşchilor respiratori.

Diagnosticul se pune pe baza acestui miros care se percepe la deschiderea cadavrelor şi a stomacului mai ales.

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul în formele grave este defavorabil.

Omagul *(Aconitum napellus).* Este planta recunoscută ca cea mai toxică din toate plantele ce cresc în zonele deluroase și montane. Principii toxice reprezentate de aconitină, izoaconitină, aconină, benzoil aconină, sînt distribuite în toate părțile plantei.

Toxicul este inhibitor puternic al centrilor bulbari, respirator și circulator și iritant al mucoasei gastrice și duodenale. Aconitina și celelalte principii amintite, sînt și toxici musculari.

Modificările anatomopatologice constante nu sînt caracteristice.

Simptomatologia la vaci se traduce prin gemete, diaree, poliurie, contracturi musculare spasmodice, care determină tulburări de echilibru, hipotermie.

La ovine, caprine și porcine, intoxicația debutează prin ptialism, privire înfricoșată, neliniște, mers dezordonat, convulsii și moarte.

Diagnosticul se precizează pe baza simptomelor clinice și a examenului botanic.

Prognosticul este rezervat, spre grav.

Macul roșu *(Papaver rhoeas).* Este o plantă cunoscută în toată lumea, fiind întîlnită prin culturi de păioase și ruderal (marginea drumurilor, șanțuri, maidane, pe lîngă case etc.).

În sucul lăptos se găsesc aproximativ 20 alcaloizi, printre care morfina, papaverina și tebaina. Toxicul se găsește distribuit în toate părțile plantei, dar abundă în fructele (măciuliile) verzi.

Prin uscare, toxicitatea diminuează, fără a dispărea. Semințele nu conțin alcoloizi. Planta nu este toxică tot timpul anului, mai precis pînă la înflorire nu prezintă nici un pericol pentru animale, ci numai din momentul înfloririi.

Modificările anatomopatologice sînt necaracteristice.

Simptomatologia se manifestă prin semne nervoase (excitație, convulsii, uneori stare depresivă, paralizii, ataxie) și digestive (salivație abundentă, meteorism, colici, constipație urmată de diaree), la care se mai adaogă tulburări de ritm cardiac și respirator, icter, albuminurie, hematurie, avort.

Diagnosticul se pune pe baza analizei botanice a furajelor și a simptomelor descrise, atrăgîndu-ne atenția dominanta nervoasă și digestivă.

La vacă, datorită puternicelor manifestări de excitație, a acceselor rabiforme, trebuie exclusă turbarea.

Prognosticul, în general, este favorabil.

Lupinul *(Lupinus).* Pentru calitățile sale furajere, s-a extins mult în culturi pe plan mondial ; datorită însă producerii unor accidente, unele țări au restrîns sau abandonat cultivarea acestuia ca plantă furajeră.

Dintre varietățile de lupin, *Lupinus luteus* este cel mai răspîndit. Cultura lupinului este cunoscută din antichitate, fiind practicată de vechii egipteni, greci și de romani.

Cele mai sensibile la toxicul prezent în această plantă sînt ovinele și cabalinele și mai puțin sensibile sînt bovinele.

Toxicitatea plantei se menține prin uscare, dar se anulează prin macerație. Toxicitatea plantei se datorează în mai mică măsură alcaloizilor pe care-i conține (lupinina, lipinidina, lupanina sau oxisparteina), ci mai ales unei ptomaine, unui toxic enzimatic, denumit lupinotoxină.

Această afirmație este demonstrată prin administrarea de lupin la oi, extrăgîndu-se în prealabil toți alcaloizii și reproducînd intoxicația. Toxi-

Scanned with OKEN Scanner

citatea lupinului creşte, odată cu mucegăirea lui (v. 8.11. Lupinoza micotoxică).

Modificările anatomopatologice se traduc prin colorarea icterică a ţesuturilor, a urinei, degenerescenţă hepatică şi renală, adesea edem laringian şi pulmonar.

Simptomatologia este dominată la oaie de icter. Materiile fecale sînt dure la început, coafate cu un mucus galben, devenind apoi diareice, sanguinolente. Pleoapele, buzele, urechile sînt tumefiate. Se remarcă de asemenea jetaj sero-sanguinolent şi tahipnee. Ulterior se instalează modificări nervoase, manifestate prin stare depresivă, mers rigid, lateropulsie şi retropulsie.

Simptomele din forma cronică corespund hepatitei cronice interstiţiale, acompaniate de edeme subcutanate care se elimină prin gangrene în 18—20 zile.

La cal, simptomatologia este apropiată de cea descrisă la ovine, în final instalîndu-se simptome întîlnite în sindromul hepato-encefalic.

Diagnosticul se precizează pe baza unei anchete alimentare, a leziunilor ficatului şi a simptomelor descrise.

Prognosticul este grav. Dacă animalele sînt surprinse în perioada de debut şi se întrerupe alimentaţia cu lupin, fenomenele se amendează.

Cucuta *(Conium maculatum).* Creşte în zonele de şes, deal, locuri virane, păşuni neîngrijite, pe marginea drumurilor etc.

Principiile toxice pe care le conţine (coniina, coniceina, conhidrina şi metilconhidrina) sînt repartizate în toate părţile plantei.

Toxicul acţionează ca iritant digestiv şi inhibitor al sistemului nervos periferic, provocînd paralizia muşchilor respiratori şi moartea animalului.

Simptomatologia se manifestă prin midriază, ptialism, dispnee gravă, cianoza mucoaselor, diaree, vaccilări, puls slab, asfixie etc.

Diagnosticul se pune printre altele, pe baza mirosului caracteristic de urină de şoarece, a aerului expirat şi a urinei.

Prognosticul este rezervat spre grav.

Profilaxia intoxicaţiilor cu plantele ce conţin alcaloizi, are în vedere în primul rînd, depistarea şi identificarea acestor plante de pe păşuni, fîneţe, din culturi etc. şi luarea unor măsuri pentru a se evita consumarea lor de către animale.

Se va face, de asemenea, analiza botanică a furajelor ce se administrează la grajd.

Atunci cînd nu există certitudinea că furajele nu mai prezintă nici un pericol pentru animale, vor fi încercate o perioadă pe cîteva animale de reformă şi numai după aceea extinse la celelalte animale.

Dacă există mijloace de anihilare a toxicului, se recomandă aceste operaţii.

Tratamentul curativ. Mijlocul cel mai sigur este de a suspenda administrarea furajului incriminat în determinarea intoxicaţiei şi de a debarasa prin mijloacele cunoscute stomacul şi intestinul de materialul toxic ingerat.

În toate cazurile, se recomandă cărbune, mucilagii, apă albuminată, tanin, soluţie iodată, ulei de ricin şi purgative saline proscrise în intoxicaţia cu lupin.

Scanned with OKEN Scanner

Dr. TEODOR FLORINA
Medic veterinar

În cazul intoxicației cu plante ce conțin atropină, se va administra pilocarpină sau ezerină. În intoxicația cu cucută este indicat carbonatul de amoniu, 60 g pe cale orală, antrenat cu 4—5 litri apă.

Ca în orice intoxicație, se va aplica un regim igieno-dietetic, se va urmări rehidratarea animalelor și în general se va instiuti tratamentul simptomatic.

2.3.2. INTOXICAȚII CU GLUCOZIZI

Glucozizii sau glicozizii sînt glucide ce face parte din grupa heterozidelor, fiind constituite din o componentă glucidică și una neglucidică, numită aglucon. Această grupare (agluconul) poate fi fenol, alcool, nitril, aldehidă etc., de unde și existența mai multor tipuri de glucozizi și anume : digitalo- și strofanto-glucozizii, saponinele, nitril-glucozizii, tioglucozizii și gluco-alcaloizii.

2.3.2.1. **Digitala și strofantoglucozizii**

Principalele plante care conțin aceste produse vegetale sînt următoarele : digitala (*Digitalis purpurea, Digitalis lanata*), ruscuța de primăvară (*Adonis vernalis*), volbura (*Convolvulus*) și smîrdarul (*Rhododendrum kotschyi*). Plantele care conțin acești glucozizi sînt marcate în lista cu plantele toxice, cu inițiala G.

Digitalo- și strofanto-glucozizii sînt glucozizii neazotați, cu aglucon steroidic. Acest tip de glucozizi acționează cu precădere asupra miocardului, musculaturii netede și a sistemului nervos central.

Digitala, degețel sau degetar *(Digitalis purpurea,Digitalis lanata*). Această plantă, pe lîngă glucozizii pe care-i conține, respectiv digitoxina, gitoxina și gitalina, mai conține și o saponină, denumită digitonină.

Glucozizii sînt insolubili în apă, solubili în alcool. Se găsesc în cantitate mare în frunze, fiind prezenți și în restul plantei. Toxicitatea plantei nu diminuă prin uscare.

Dozele toxice sub formă de frunze proaspete de digitală, sînt următoarele : bovine 160—180 g, ovine și caprine 25—30 g, porcine 15—20 g, cabaline 120—140 kg. Toxicitatea frunzelor uscate este de patru ori mai mare, ca cea a frunzelor verzi.

Modificările anatomopatologice corespund stării de asfixie și gastroenteritei.

Simptomatologia nu apare niciodată mai devreme de 12 ore de la ingerarea toxicului. Astfel, se constată ptialism, vomituriție, vomizări, colici, diaree, bradicardie în perioada de debut, urmată de tahicardie, șoc cardiac intens, zgomote cardiace pocnitoare cu caracter metalic la ascultație, hipertensiune inițial, urmată de hipotensiune și cardio-aritmii.

Fenomenele de excitație nervoasă, puternic manifestate la începutul intoxicației, se continuă cu o stare de abatere, adinamie, hipoestezie, hipokinezie, parapareze sau paraplegii.

Diagnosticul comportă dificultate, atunci cînd analiza botanică a furajelor nu ne furnizează nici un element demn de luat în seamă.

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul este defavorabil.

Volbura, rochița rîndunicii *(Convolvulus arvensis)*. Crește pe pășuni, livezi, culturi etc., iar principalul component toxic ce-l conține este convolvulina.

Intoxicațiile cele mai frecvente se întîlnesc la porci și cai.

Simptomatologia dominantă este de ordin digestiv (diaree, adesea hemoragică, colici) și de ordin general (depresiune accentuată, mers dezordonat, hipotermie).

Diagnosticul se va preciza pe baza examenului botanic al furajelor și simptomelor dominante, amintite.

Smîrdarul, bujor de munte, cocăzar *(Rhododendron kotschyi)*. Este un arbust pitic care crește în zonele stîncoase ale munților și al cărui principiu toxic (andromedetoxina) se găsește în toate părțile planetei.

Cele mai sensibile specii sînt oile și caprele care pășunează în zonele amintite.

Modificările anatomopatologice nu au caractere de specificitate.

Simptomatologia se traduce prin salivație abundentă, scrîșniri, behăit continuu, bradicardie, constipație urmată de diaree sanguinolentă, colici, poliurie, uneori hematurie, convulsii tonico-clonice, pareză continuată cu paralizii ; laptele are gust amar.

Oile care au consumat aproximativ 200 g de frunze de smîrdar mor în maximum 48 de ore.

Diagnosticul se va preciza de îndată ce se vor identifica arbuștii de smîrdar, care cresc din belșug, făcîndu-se legătura cu caracterul simptomelor descrise.

Prognosticul este rezervat.

Tratamentul aplicat va consta în administrarea unor pansamente digestive, soluții iodate și atropină în faza de bradicardie.

2.3.2.2. **Saponinele** (sapotoxinele).

Sînt alcaloizi sterolici cu efect hemolitic și iritant al mucoaselor, îndeosebi a celei digestive. Plantele care conțin sapotoxine, sînt marcate în paragraful 2.2., cu plantele toxice cu inițiala S.

Cele mai importante plante care conțin saponine sînt : neghina (*Agrostema githago*) și săpunarița *(Saponaria officinalis)*.

Neghina *(Agrostema githago)*. Crește mai ales prin culturile de primăvară și mai rar prin cele de toamnă și locuri înțelenite. Planta atrage atenția prin frumusețea florilor ei roșii-violete. Principiul toxic (agrostoxinina) este prezent în toate părțile plantei, dar mai ales în semințe.

Neghina nu prezintă pericolul la pășunat, ci atunci cînd grăunțele, concentratele în general, conțin boabe de neghină sau cînd făina din gozurile de la morărit sînt consumate de animale. Toxicul acționează iritant la nivelul tubului digestiv, unde o cantitate apreciabilă din toxicul ingerat este inactivat de fermenții digestivi. Din acest motiv, sapotoxina este de circa 100 de ori mai toxică atunci cînd este administrată pe cale parenterală.

Scanned with OKEN Scanner

Absorbită la nivelul mucoasei intestinale, are acțiune hemolitică și degenerativă în diferite parenchime (ficat, rinichi) și paralizantă asupra sistemului nervos.

Intoxicația cu neghină se întîlnește cel mai frecvent la bovine, urmînd în ordine cabalinele, porcinele (mai ales tineretul, adulții făcînd o formă cronică) și păsările (rațele fiind cele mai sensibile).

Făinurile furajere sînt considerate periculoase, atunci cînd cantitatea de semințe de neghină depășește 0,1 %.

Modificările anatomopatologice nu sînt caracteristice.

Simptomatologia ce caracterizează forma acută se manifestă prin : salivație abundentă, disfagie bucală, faringiană, vomitări, diaree, meteorism, colici, hemoglobinurie, subicter, puls frecvent, mic, tahipnee, tremurături musculare, mers dezordonat, moartea intervenind prin sincopă cardiacă și respiratorie.

Forma cronică, constatată în general la porc, se traduce prin diaree persistentă, slăbire pînă la cahexie, vertije și moarte prin sincopă.

Diagnosticul se precizează prin depistarea semințelor de neghină în furaje.

Prognosticul este grav.

Săpunariță *(Saponaria officinalis).* Aceasta spre deosebire de neghină, crește prin locurile necultivate, pe marginea drumului, pe malurile șanțurilor etc. Principiul toxic — saponariotoxina — se găsește în toate părțile plantei, toxicitatea cea mai mare a plantei fiind în stare verde.

Toxicul conținut este puternic iritant al mucoasei gastro-intestinale ; odată absorbit produce grave tulburări cardiace.

Simptomatologia este foarte apropiată de cea întîlnită în intoxicația cu neghină, subliniind în cazul intoxicației cu săpunariță, tulburările circulatorii.

Diagnosticul se pune pe baza analizei botanice.

Prognosticul este grav.

Profilaxia intoxicațiilor cu plante ce conțin sapotoxine, urmărește în primul rînd, luarea unor măsuri care să nu permită administrarea în hrana animalelor, a furajelor care conțin acești toxici în cantități care depășesc limitele admise ; în cazul neghinei, să se respecte concentrațiile recomandate.

Se va căuta ca din cositură, să se elimine săpunariță, pe care animalele la păşunat o evită, în schimb o consumă atunci cînt este amestecată în fîn, la grajd.

Tratamentul curativ urmărește debarasarea aparatului digestiv prin mijloacele cunoscute, administrarea de emoliente, cărbune, soluții iodate, purgative alcaline și saline, excitante, tonice generale și lichide rehidratante.

2.3.2.3. **Glucozizii cianogenetici**

Glucozizii cianogenetici (nitrilglucozizii) sînt glucozizi cu azot, care eliberează acidul cianhidric, componentă neglucidică (aglucon) a acestor glucozizi.

Nitril-glucozizii inhibă o serie de enzime, în principal pe cele cu rol în respirația tisulară (citocromoxidaza), producînd anoxie tisulară și deci pericolul asfixiei.

Dintre plantele cianogene, reținatenția în mod deosebit sorgurile : mătura (Sorghum vulgare), costreiul (*Sorghum halepense*), iarba de Sudan (*Sorghum sudanense*) ; alături de plantele din familia sorgurilor, trebuie amintit și un component al familiei linaceelor, respectiv inul ; în anumite condiții geoclimatice și trifoiul poate deveni cianogen și chiar ghizdeiul și mazărea ; nu trebuie neglijată nici „mana de apă".

Sorgurile sînt toxice numai în stare verde, iar în stare uscată nu prezintă nici un fel de toxicitate. Prin însilozare se grăbește eliberarea de acid cianhidric datorită fermentației anaerobe.

În sezoanele ploioase, care favorizează creșterea luxuriantă a sorgurilor, crește și concentrația în nitril-glucozizi.

Sorturile de sorg amintite prezintă un pericol pentru toate speciile de animale, atunci cînd sînt consumate în stare verde, proaspătă. Cele mai sensibile sînt însă rumegătoarele, deoarece prin fermentațiile ruminale se accelerează eliberarea de acid cianhidric.

Glicozidul conținut de toate varietățile de sorg se numește durina, care prin hidroliză, eliberează acidul cianhidric.

Inul și mai ales seminţele de in, conțin linamarina și totodată și diastaza specifică acestui glucozid — linaza.

Modificările anatomopatologice nu au un caracter de specificitate, cu excepția sîngelui de culoare deschisă în formele fulgerătoare și a mirosului de migdale amare.

Simptomatologia este fulgerătoare sau de cîteva ore (1—8 ore) și se traduce prin sialoree, tahicardie, tahipnee și dispnee gravă, cianoză, tremurături, manifestări epileptiforme, apoi depresiune nervoasă progresivă, pînă la stare comatoasă, asfixie și colaps.

Diagnosticul se pune pe baza anamnezei, a culorii deschise a sîngelui și a mirosului de migdale amare — simptom patognomonic.

Prognosticul este grav.

Profilaxia se va referi la măsuri restrictive legate de accesul animalelor la aceste plante în stadiul verde, consumul lor admițîndu-se numai cînd sînt uscate.

Tratamentul urmărește evacuarea conținutului digestiv și administrarea orală de permanganat de potasiu ; se recomandă administrarea cu prioritate a albastrului de metilen 2%, 50—150 ml i.v. la animalele mari, sau nitritul de sodiu 25 mg/kg, soluție 1%. Indicație majoră își găsește și tiosulfatul de sodiu, 10 sau 20% i.v. Se va administra glucoză, E.D.T.A. calcic sau vitamina B_{12} (hidroxicobalamină și nu vitamina B_{12} — cianocobalamină). Pentru susținerea cordului se va utiliza cafeina.

2.3.2.4. **Tioglucozizii**

Sînt glucozizi sulfo-azotați, care eliberează principii toxice (ulei sau esență de muștar ori de alil muștar ce conține izocianat de alil), glucoză și sulfat acid de potasiu.

Principalele plante care conţin tiogluccizi aparţin familiei cruciferelor, genurilor *Sinapis* şi *Brassica,* fiind marcate cu *Tg.*, în lista cu plantele toxice (v. parag. 2.2.).

Tioglucozizii sînt iritanţi, revulzivi şi volatili, acţiunea lor exercitîndu-se asupra tubului digestiv, aparatului respirator, circulator şi rinichilor ; acţionează de asemenea reflex asupra centrilor vaso-motori şi respiratori.

Din genul *Sinapis*, trei specii reţin atenţia în mod deosebit şi anume : *Sinapis nigra, Sinapis alba* şi *Sinapis arvensis* (muştarul sălbatic). Muştarul alb conţine în seminţe sinalbina şi e mai puţin toxic decît cel negru, care conţine sinigrina ; seminţele ambelor specii conţin şi o enzimă specifică, numită mirozina, care descompune sinigrina şi sinalbina în izosulfocianatul de alil sau esenţa de muştar, care este deosebit de toxică în glucoză şi sulfat acid de potasiu (în cazul sinigrinei) sau sulfat de sinapină (în cazul sinalbinei).

Brassica napus (rapiţa) conţine în seminţe un glucozid alilic şi o enzimă — mirozina — care descompune glucozidul în izocianatul de crotonil, cu toxicitate slabă şi care se găseşte în cantitate apreciabilă în turtele de rapiţă ; brassicaceele, prin fierbere sau chiar prin acţiunea mirozinei, eliberează substanţe strumigene (goitrină şi rodanid), anihilate prin adăugarea de iod în raţie.

Modificările anatomopatologice se traduc prin leziuni congestivo-hemoragice la toate nivelurile, edem pulmonar, ficatul cu zone întinse de necroză, icter, sîngele hemolizat, urina hemoragică, iar în cavitatea abdominală şi toracică este prezent un lichid gălbui cu miros de muştar.

Simptomatologia se manifestă prin hipertermie, icter, salivaţie, jetaj spumos, tuse chintoasă, edem pulmonar, dispnee, meteorism, colici, diaree (adesea hemoragică), poliurie, hematurie, albuminurie, halenă cu miros de muştar, manifestări de excitaţie nervoasă sau fenomene depresive ; în formele mai grave se adaugă simptomele bronhopneumoniei sau miocarditei.

Această simptomatologie este comună atît intoxicaţiei cu plante din genul *Sinapis,* cît şi genul Brassica, cu deosebirea că în cazul ultimelor intervin şi unele particularităţi.

La intoxicaţia cu varză *(Brassica oleracea),* se remarcă constant o anemie foarte gravă, numită şi anemia de varză (hemoglobina scade sub 5 g %, iar hematiile sub 2 000 000 mm^3) ; mieii proveniţi de la oi hrănite cu varză în marea lor majoritate sînt fătaţi morţi, cu tiroida mărită de pînă la 11 ori faţă de normal, mortalitatea ajungînd la 60%.

Diagnosticul se pune pe baza analizei botanice a furajelor, a mirosului de muştar, a halenei şi edemului pulmonar.

Pentru precizarea diagnosticului în intoxicaţie cu varză se va face şi examenul hematologic, anemia gravă astfel precizată constituind un element principal de diagnostic, alături de icter şi hemoglobinurie ; intoxicaţia cu varză va trebui diferenţiată de intoxicaţia cu ferigă (hematuria cronică) şi de babezioză.

Prognosticul este grav.

Profilaxia se bazează pe interzicerea consumului de turte de muştar, fără a fi fierte în prealabil, pentru a distruge diastaza (mirozina). Se va interzice furajarea cu varză a oilor gestante. Vacile în lactaţie nu vor primi mai mult de 14 kg zilnic, iar cele la îngrăşat mai mult de 20 kg.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul are ca obiectiv evacuarea tubului digestiv. Totodată se va aplica un tratament simptomatic, recurgînd de îndată la o largă venisecţie şi la aplicarea unei medicaţii antianemice, de preferinţă preparate fero-dextranice, fără a se neglija combaterea nefritei şi a gastro-enteritei.

2.3.2.5. **Glucoalcaloizii** (Solanina).

Solanina, principalul glucoalcaloid de interes toxicologic, se găseşte într-un număr mare de specii ce aparţin solanaceelor, dar din punct de vedere toxicologic ne interesează mai mult cartoful *(Solanum tuberosum)*, tomatele *(Lycopersicum esculentum)*, zîrna *(Solanum nigrum)* şi lăsniciorul *(Solanum dulcamara)*.

Solanina se găseşte în special în vreji, în tomatele verzi, în cartofii încolţiţi sau înverziţi, în fructele coapte de lăsnicior, iar la zîrnă în fructele verzi, diminuîndu-li-se toxicitatea prin coacere.

Prin hidroliză, solanina se descompune în glucide şi un alcaloid foarte toxic — solanidina.

Solanidina este antrenată în apă, prin fierberea plantelor amintite, motiv pentru care prima fiertură are un mare grad de toxicitate fiind interzisă în consum.

Acest alcaloid toxic irită puternic mucoasa gastrică şi intestinală. După absorbţie produce hemoliză accentuată, iar asupra sistemului nervos exercită iniţial o acţiune stimulatoare, urmată de o stare de depresiune.

Speciile cele mai sensibile la acest toxic sînt bovinele, cabalinele şi porcinele.

Modificările anatomopatologice specifice, lipsesc.

Simptomatologia îmbracă mai multe aspecte. La bovine şi cabaline, predomină forma nervoasă ; porcinele fac frecvent o formă mixtă, cu două dominante, respectiv nervoasă şi digestivă. În urma consumului vrejilor de cartofi, bovinele şi porcinele fac o formă cutanată.

Forma nervoasă se traduce prin nelinişte, tremurături, salivaţie, mişcări forţate, ataxie sau chiar astazie, hiperestezie urmată de hipo- sau anestezie, colaps şi moarte.

În forma mixtă, la porc, la semnele nervoase se adaugă şi cele digestive : vomitări frecvente, diaree şi adesea melenă.

Forma cutanată se caracterizează prin apariţia unor cruste în special la nivelul extremităţilor, mamelei şi scrotumului.

Diagnosticul se pune pe baza datelor anamnetice din care reiese că animalele au consumat aceste plante, în stadiile în care consumul lor, prezintă un pericol pentru sănătatea animalelor, iar pentru porc, remarca, că au consumat apa rezultată din fierberea cojilor de cartofi sau a cartofilor încolţiţi sau înverziţi.

Diagnosticul diferenţial la porc, se va face cu pesta.

Prognosticul este în funcţie de stadiul în care surprindem animalul. Dacă îl surprindem în stadiu avansat, este grav.

Profilaxia cuprinde măsuri restrictive în legătură cu consumul solanaceelor.

Tratamentul are în vedere debarasarea stomacului și intestinului de conținutul toxic prin spălături gastrice, vomitări și purgative și administrarea de mucilagii, cărbune, tanin.

Se va administra glucoză, de preferință intravenos, seruri cloruro-sodice fiziologice și vitamina C.

2.3.3. TOXALBUMINELE

Toxalbuminele sînt toxine vegetale care se caracterizează prin reacții chimice asemănătoare cu cele produse de albumine, inclusiv cea antigenică.

Printre plantele care conțin aceste toxine, se numără ricinul *(Ricinus communis)*.

Ricinul, este cunoscut ca o plantă oleaginoasă de către egipteni cu peste 4 000 de ani î.e.n. și cultivat sporadic în diverse țări. Odată cu utilizarea uleiului de ricin la motoarele de avioane, cultura plantei amintite s-a extins în toate țările în care clima este propice pentru dezvoltarea ei.

Dar în afară de uleiul de ricin pe care-l conțin fructele (semințele), acestea mai conțin o proteină cu un grad foarte mare de toxicitate, numită ricina. Ea se găsește în coaja semințelor (0,1%) și în turtele de ricin (3%). Pe lîngă ricină, această plantă mai conține și ricinina, care se găsește în toate părțile plantei. Ricina este un ester metilic al acidului ricinic.

Ricina irită mucoasa intestinală, coagulează fibrina, determină leziuni de degenerescență în diverse parenchime, acționează asupra sistemului nervos, produce vasodilatații locale, edeme, limfangite etc. Se susține că activitatea toxică a ricinei este dată în bună măsură de prezența radicalilor OH, SH și CH_2, iar blocarea și eliminarea acestora diminuează net toxicitatea.

Intoxicația la animale se realizează prin ingestia accidentală a boabelor de ricin, ca și prin consumul turtelor sau șroturilor de ricin.

Injectarea unor cantități mici și repetate de extract de boabe, determină formarea de anticorpi, protejînd animalele de eventuale intoxicații cu ricin. Doza letală (D.L.) de boabe de ricin este de sub 1 mg/kg corp, cele mai sensibile fiind cabalinele, după care urmează în ordine : ovinele, bovinele, porcinele și păsările. Dozele toxice de boabe de ricin se prezintă în tabelul 9.

Modificările anatomopatologice nu sînt caracteristice, constatîndu-se leziuni congestivo-hemoragice în toate țesuturile.

Simptomatologia, apare la cal după cîteva ore pînă la cîteva zile de la consumul substraturilor toxice. Ea se exprimă prin inapetență, stare depresivă, mers dezordonat, congestionarea mucoaselor, colici, tahicardie, tahipnee, mari oscilații termice, defecări frecvente, fecalele fiind negre și urît mirositoare, apoi constipație ca urmare a spasmului sfincterului anal, transpirație abundentă, diminuarea acuității vizuale; adesea se constată mioclonie diafragmatică.

La bovine atrage atenția diareea hemoragică și uneori oligo- sau anuria, avorturi, hipotermie și paraplegie.

Porcinele și ovinele, fiind mai rezistente la intoxicația cu ricin fac o formă de intoxicație cu o exprimare mai puțin brutală, tradusă prin diaree, vomă (la porc), colici, stare de slăbiciune.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 9

Intoxicaţiile cu plante
Dozele toxice de ricin (după I. Adameşteanu)

Specia	g pe cap de animal	Boabe de ricin pe kg greutate vie
Cal	30—40	0,1
Rumegătoare mari	350—450	2
Viţei	20	0,5
Oi	30	1,25
Capre	105—140	5,5
Porci	60	1,4
Purcei	15—20	2,4
Iepuri de casă	1,5	1
Gîscă	1	0,4
Găini, raţe	18	14

La păsări, se constată horiplumaţie, căderea aripilor, cianozarea crestei, abatere.

Diagnosticul se va pune pe baza datelor anamnetice şi a analizei botanice ; punerea în evidenţă a resturilor boabelor de ricin din stomac sau intestin, este de o mare însemnătate.

Prognosticul este — după A d a m e ş t e a n u — rezervat sau favorabil la cabaline, iar la bovine rezervat spre grav.

Profilaxia cuprinde măsuri care să ferească animalele de posibilitatea de a consuma boabe de ricin.

Tratamentul curativ constă în administrarea pansamentelor digestive, antispasmodice şi purgative saline.

2.3.4. ULEIURI ETERICE

Deşi numărul plantelor care conţin substanţe eterice volatile este mare, numai o parte din ele prezintă interes toxicologic. Uleiurile eterice conţinute de plante, se împart în trei categorii şi anume :

— uleiuri eterice fără oxigen (terpene), grupă căreia îi aparţine uleiul (esenţa) de terepentină ;

— uleiuri eterice cu oxigen (camfori), forme oxidate ale terpenelor ;

— uleiuri eterice cu sulf (uleiul sau esenţa de muştar).

Din cauza mirosului, în general, aceste plante sînt evitate de animale, iar din cauza volatilității, multe plante își diminuează sau își pierd toxicitatea în timp.

Principalele plante care conțin aceste uleiuri aparțin genurilor *Ranunculus, Anemone, Clematis, Artemisia.* Cele mai toxice sînt din genul *Ranunculus* și anume : *Ranunculus sceleratus* și *Ranunculus acer.*

Toate plantele din genurile *Ranunculus* și *Anemone* conțin protoanemonine, ulei eteric solid, volatil, eliberat din plante prin zdrobirea și sub acțiunea ranunculinei. Prin uscare, protoanemonina se transformă în anemonină netoxică, fînul uscat neprezentînd pericol pentru animale.

Din plantele ce aparțin genului *Artemisia,* face parte pelinul, ce conține uleiul eteric de pelin ; din plantele ce aparțin familiei umbelifere reține atenția cucuta de apă *(Cicuta virosa)* ale cărei principii toxice sînt cicutoxina și cicutolul, la care se adaugă și un ulei eteric compus din terpene.

Modificările anatomopatologice se traduc în general prin leziuni congestivo-hemoragice generalizate, nefrită, cistită hemoragică, congestie pulmonară, icter, fotodermatoză, slăbire.

Simptomatologia constă din sialoree, colici, constipație urmată frecvent de diaree negricioasă, hipertemie, tahipnee, dispnee, tahicardie cu modificarea calităților pulsului, mișcări forțate etc. ; în cazul intoxicației cu cucută, apar și convulsii coreiforme, datorită acțiunii convulsivante a cicutoxinei.

Diagnosticul se va pune pe baza datelor anamnetice și a mirosului caracteristic de eter.

Prognosticul este în general rezervat.

Profilaxia include măsurile generale obișnuite în cazul plantelor toxice.

Tratamentul vizează evacuarea tubului digestiv, administrarea de tanin, cărbune, mucilagii, apă albuminată, lapte, seruri glucozate, seruri clorurate, vitamina C. etc.

În intoxicațiile cu cucută se va administra acid clorhidric 0,5—1% (1 litru) pe cale bucală sau tiosulfat de sodiu i.v.

2.3.5. *Nitrații din plante* (v. 5.1. Intoxicațiile cu îngrășăminte azotoase).

2.3.6. ESTROGENI ȘI ALTE PRINCIPII SEXUAL ACTIVE

Într-un număr mare de plante (circa 300) s-au identificat principii sexual active de tip fitoestrogenic sau analogi cu aceștia, motiv pentru care importanța toxicologică a plantelor respective s-a reconsiderat.

Datorită proprietăților cunoscute, de mărire a coeficientului de utilizare a hranei, de obținere a unor sporuri de creștere superioare la animale, unii produși estrogeni au fost utilizați ca supliment în furaje sau sub formă injectabilă într-o serie de țări. Dar, pe cît de repede s-a extins folosirea estrogenilor, pe atît de repede s-a restrîns sfera de utilizare a lor, pînă la perspectiva renunțării totale deoarece dezavantajele (principii cancerigene) depășesc enormele avantaje pe care le prezintă sub raportul măririi productivității, îndeosebi în îngrășătorii.

Fitoestrogenii se găsesc în nenumărate plante, din care cele mai importante sînt : trifoiul *(Trifolium),* lucerna *(Medicago sativa),* secara *(Secale* cereale), mazărea *(Pisum sativum),* în frunze și colete de sfeclă de zahăr, porumb verde, porumb însilozat etc.

Scanned with OKEN Scanner

Concentrația de estrogeni crește odată cu dezvoltarea plantei, ajungînd la maximum în perioada de înflorire ; însilozarea plantelor se pare că nu diminuează concentrația estrogenică, ci dimpotrivă o mărește.

Activitatea estrogenică a plantelor se măsoară în unități șoarece pe kg, plantele conținînd cantități foarte variabile (50—10 000 U. șoarece/kg). O unitate șoarece corespunde cantității de estrogeni care administrată șoricioaicelor impubere, poate determina în 48 ore o mărire semnificativă a uterului.

Fitoestrogenii au compoziție chimică diferită : izoflavone, fenil-cumarine, stilbeni, naftaleni etc. ; marea majoritate a plantelor conțin însă izoflavone.

După consumul unor plante cu fitoestrogeni în concentrații mari, se constată la animale, apariția de călduri false și prelungite, tumefierea și înroșirea vulvei, edem mamar, degenerare chistică ovariană, sterilitate, avorturi, prolapsuri vaginale și uterine etc.

În urma utilizării implantelor sau administrării în furaje a preparatelor estrogenice (de pildă stilbestrol), la ovine (miei), porcine și taurine, se poate constata prolaps vaginal sau rectal, dezvoltarea anormală a mamelelor și mameloanelor (chiar la masculi), călduri prelungite, scăderea lactației, hierptrofia prostatei și veziculelor seminale, deprecierea calității cărnii, jenă locomotorie, fracturi ale bazinului etc.

Păsările prezintă prolapsul cloacei, rectului și oviductului.

Tulburările descrise nu pot fi combătute în condiții de producție prin tratament hormonal cu antagoniști ai estrogenilor, cele mai eficace fiind măsurile profilactice.

2.3.7. COMPUȘI CUMARINICI

Majoritatea plantelor recunoscute ca toxice prin compușii cumarinici pe care-i conțin (cumarina și dicumarolul) aparțin genului *Melilotus.*

Sulfina *(Melilotus alba),* denumită și trifoiul dulce, conține ca și *Melilotus officinalis,* același principiu toxic, respectiv cumarina, care este o lactonă a acidului cumarinic și care în anumite condiții (prin mucegăire) se transformă în dicumarol.

Acești compuși cumarinici sînt toxici capilari și antivitamine K, determinînd hipoprotrombinemie și sindrom hemoragipar. Totodată ei acționează toxic asupra sistemului nervos central și asupra cordului, producînd dispnee de origine centrală, hipotensiune, hipotermie, tulburări locomotorii.

Modificările anatomopatologice atrag atenția prin existența unor hematoame imense, cu un conținut de 1—3 litri sînge în mușchi, cu precădere în mușchii glutei și ilio-spinali și prin redusa coagulabilitate a sîngelui.

Simptomatologia se manifestă prin șchiopături determinate de hematoamele intramusculare, anemie, tendința la hemoragii la cele mai neînsemnate iritații cutanate, dispnee, tendință la hipotermie etc.

Diagnosticul se bazează pe analiza botanică (descoperirea sulfinei) și pe existența fenomenelor hemoragipare.

Profilaxia se referă la introducerea treptată a fînului de sulfină în rație, pentru perioade scurte de maximum 2 săptămîni, cu intervale de pauză între ele. Prin însilozare, fînul pierde din toxicitate.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul curativ prevede înlăturarea sursei toxice şi administrarea de vitamină K în doză de 0,1—0,3 la animale mari la interval de 8 sau 12 ore, timp de cîteva zile, vitamina C în doze mari, soluţii peptonate, gelatinate, calciterapie etc.

2.3.8. COMPUŞI OXALICI

Intoxicaţia cu plante oxalifere se întîlneşte la rumegătoare şi îndeosebi la ovine.

Printre principalele plante care conţin acid oxalic, oxalaţi de sodiu, oxalaţi de potasiu etc., se numără *Amaranthus* (ştir), *Atriplex* (loboda), *Beta* (frunzele de sfeclă), *Calamus* (sînge de nouă fraţi), *Chenopodium* (spanac sălbatic), *Mesembrytheum* (gheţară), *Oxalis* (măcrişul iepurelui), *Panicum* (mei), *Portulaca* (iarba grasă), *Rheum* (revent), *Rumex* (măcriş), *Stachys* (jaleş) etc.

Compuşii oxalaţi îşi exercită acţiunea nocivă în mai multe etape şi anume : odată pătrunşi prin ingestie, irită puternic mucoasa digestivă determinînd gastro-enterite ; ajunşi în torentul circulator precipită ionii de calciu circulanţi, formînd oxalaţi insolubili şi antrenînd o accentuată hipocalcemie ; la eliminarea la nivelul rinichiului provoacă grave leziuni renale şi de aici albuminurie, oligourie şi uremie.

Modificările anatomopatologice sînt oglinda traseului acestor compuşi, de la ingestie pînă la eliminarea din organism.

Simptomatologia se traduce prin anorexie, colici, diaree, tulburări cardiace, anemie, hipocalcemie, albuminurie, oligoanurie, uremie.

Diagnosticul se pune pe baza analizei botanice şi a simptomelor prezentate.

Profilaxia cuprinde măsuri restrictive privind consumul plantelor oxalifere.

Tratamentul constă în evacuarea de conţinut digestiv (spălături, purgative etc.), administrare de mucilagii, apă albuminată, lapte, săruri de calciu, oxid de magneziu, seruri glucozate şi apă în permanenţă pentru a împiedica precipitarea oxalaţilor la nivelul rinichiului.

2.3.9. INTOXICAŢII CU PRINCIPII TOXICE MULTIPLE

O serie de plante conţin mai multe principii toxice. În mod corespunzător simptomatologia va fi complexă, purtînd totuşi amprenta toxicelor mai active.

Printre aceste plante, cea care prezintă un interes toxicologic deosebit este feriga de cîmp sau ţolul lupului *(Pteridium aquilinum)*.

Deşi cunoscută de foarte multă vreme, abia recent s-au făcut precizări în legătură cu natura toxicelor pe care le conţin toate părţile componente ale plantei şi anume : un glucozid cianogenetic, o tiaminază, un factor de anemie aplastică şi un factor ce determină hematurie.

Glucozidul se pare că este mai puţin nociv. În schimb, tiaminaza, enzima care desface prin clivaj tiamina, va determina la cabaline un cortegiu simptomatic destul de grav. Ultimilor doi factori, dar mai ales penultimu-

Scanned with OKEN Scanner

lui, li se atribuie simptomele ce caracterizează intoxicaţia cu ferigă, la rumegătoarele mari şi mici.

Modificările anatomopatologice nu sînt caracteristice.

Simptomatologia la cabaline corespunde dealtfel unei hipotiaminaze grave. Primul care va avea de suferit va fi metabolismul glucidelor, dezvoltîndu-se în consecinţă cantităţi mari de acid α-ketoglutaric şi piruvic, cu repercusiuni grave asupra sistemului nervos. Animalele vor prezenta mers dezordonat, tîrîndu-şi picioarele, tremurături, tetanie, decubit, bradicardie şi aritmie cardiacă.

Diagnosticul se pune cu uşurinţă pe baza analizei botanice a furajelor şi corelarea cu bradicardie sau cardioaritmie.

Profilaxia implică măsuri prin care să se împiedice cabalinele să consume această plantă.

Tratamentul se bazează pe administrarea unor cantităţi mari de vitamină B_1, ajungîndu-se chiar pînă la 2 g, din care o parte intravenos.

Intoxicaţia cu ferigă la bovine, îmbracă două forme şi anume : una acută şi una cronică (pteridism). Intoxicaţia acută se caracterizează printr-o gravă diateză hemoragipară, examenul hematologic indicînd leucopenie (ajungîndu-se chiar la 1 000 elemente pe mm^3), o plachetopenie (sub 100 000 pe mm^3), agranulocitoză şi limfocitoză.

Ea evoluează sub două forme clinice distincte şi anume : o formă laringeană, întîlnită la viţei şi tineret şi o formă enterică.

Forma laringeană se traduce prin cornaj, edem laringean, cu gravă diateză hemoragipară, dar în general fără hemoragii externe.

Forma enterică, dealtfel şi cea mai des întîlnită, se traduce prin diaree hemoragică, epistaxis, hematurie, adesea hematidroză, febră mare ce indică o bacteriemie şi moarte în cîteva zile.

Diagnosticul este destul de pretenţios de pus, deoarece vor trebui excluse intoxicaţia cu warfarină, cu sulfină, stahybotriotoxicoza, leptospiroza, babezioza, cărbunele bacteridian etc.

Prognosticul este grav.

Profilaxia se referă la măsuri care să excludă excesul ferigii pe păşuni sau în fîn. Fînurile care conţin mai mult de 20% ferigă, vor trebui excluse din alimentaţie.

Tratamentul medicamentos are în vedere aplicarea produselor antianemice, fero-dextranice în principal, transfuzie, vitamina C etc.

Vitaminele K şi B_1 nu au eficienţă.

Pteridismul bovinelor corespunde anatomo-clinic hematuriei cronice esenţiale („cistită hemoragică") prezentă la noi în zonele subcarpatice. Combaterea bolii este în principal profilactică, întrucît medicaţia simptomatică propusă în multiple variante — nu dă rezultate notabile.

2.3.10. INTOXICAŢII PROVOCATE DE ALGE

Algele care prezintă interes toxicologic sînt cele albastre-verzi, care se dezvoltă în bălţi, pe canale, pe pajişti sau terenuri umede. Ele conţin substanţe colorate (clorofilă, carotenoizi, ficoeritrină etc.) şi elaborează hidroxilamină toxică (din albumine), hidrogen sulfurat, compuşi de tip alcaloidic, exotoxine sau autotoxine chelatante, care acţionează asupra plantelor

Scanned with OKEN Scanner

sau animalelor acvatice și asupra diverșilor componenți organici sau minerali din apă.

Cele mai toxice alge sînt cele care aparțin genurilor : *Nodularia, Microystis, Anamaema, Phyllopha.*

Intoxicații frecvente se semnalează la pești, broaște, păsări (sălbatice și domestice), rumegătoare, cal, porc și carnasiere și chiar la om.

Modificări anatomopatologice. Acestea constau în leziuni hepatice și catarale, edem pulmonar și prezența unui transsudat galben-roșcat în cavitatea toracică.

Simptomatologie. Se disting două forme și anume : una supraacută și una cronică. Prima formă evoluînd supraacut nu permite posibilitatea surprinderii unor simptome, înregistrîndu-se un procent mare de mortalitate ; în forma cronică se constată anorexie, agitație, epiforă, convulsii, dispnee, tahicardie, hipogalaxie, timpanism etc.

Prognosticul este grav.

Combatere : se recomandă înlăturarea algelor toxice sau aplicarea unor erbicide și împiedicarea animalelor de a avea acces la aceste ape.

Se contraindică utilizarea algelor în hrana animalelor fără o analiză botanică în prealabil pentru identificarea algelor toxice.

Scanned with OKEN Scanner

Cap. 3. INTOXICAȚII PROVOCATE DE NUTREȚURI MINERALE, SUBSTANȚE AZOTATE NEPROTEICE ȘI ADITIVI ALIMENTARI

În furajele animalelor crescute mai ales în condiții de exploatare intensivă și industrială, pe lîngă suplimente minerale nutritive, se introduc o serie de substanțe care adesea nu există în mod natural în nutrețuri, fie cu scopul de a suplini azotul proteic (cazul suplimentelor de azot neproteic), fie pentru stimularea sporului de creștere (cazul sulfatului de cupru, al compușilor organici și arsenicului, al antibioticelor etc.), pentru conservarea furajelor (acidul propionic, acidul formic etc.) sau ca „alimentație medicamentată".

Interesul pentru consecințele prezenței în nutrețuri a unora dintre aceste substraturi, nu se limitează la efectele pe care le au asupra producției și sănătății animalelor, ci se extinde și la domeniul capital al ocrotirii sănătății omului. În acest sens, în numeroase cazuri există norme limitative în privința prezenței unor substanțe în produsele alimentare de origine animală, a unor substanțe a căror nocivitate pentru om a fost demonstrată sau măcar bănuită, pornind de la efectele lor asupra animalelor de fermă sau de laborator.

În cele ce urmează se vor aborda doar unele laturi conținute de titulatura capitolului, bună parte din cele privind implicațiile toxicologice pe care le au macro- și microelementele, tranchilizantele, antioxidanții, hormonii, anabolizanții, vitaminele, etc. fiind detaliate la alte discipline (Farmacologia, Patologia medicală) sau la alte capitole din prezentul manual (Micotoxicozele etc.).

3.1. INTOXICAȚIA CU SARE

În alimentația animalelor se suplimentează obișnuit sarea de bucătărie, fie ca atare, fie la unele specii ca sare gemă (sau „sare pentru bovine"). Carența în clorură de sodiu este cunoscută în patologie. Cele mai importante pagube le produce însă intoxicația cu sare, nu numai la speciile cele mai sensibile, porcinele și păsările, dar și la cele considerate că dispun de o toleranță mult mai mare, cum ar fi rumegătoarele mari și mici.

Toxicologie. Toxicitatea sării de bucătărie, a clorurii de sodiu în general, se datorează ionului de sodiu. Implicat în fiziologia neuromusculară și în economia apei, acest ion în exces are consecințe în două direcții: o acțiune ionică specială și o acțiune osmotică generală. Modificările gradientului ionic intra- și extracelular au drept consecință tulburări ale fiziologiei nervoase și tulburări ale echilibrului apei între cele două com-

partimente, intra- și extracelular. După cercetările lui Bohosiewicz (1970), în intoxicația cu sare are loc în primele 6 ore o reducere brutală a conținutului de apă din celulele țesutului muscular, din ficat și din creier, care se redresează ulterior, fără a se mai atinge însă concentrația inițială. Această sărăcie a celulelor în apă are drept rezultat o importantă perturbare a stării lor coloidale cu consecințe dezastruoase asupra metabolismului celular. În același timp conținutul în sodiu al celulelor se îmbogățește, atingînd valoarea maximă în primele 12 ore. În acest răstimp modificările potasiului (ionul prin excelență intracelular) sînt neînsemnate. Aceste devieri de concentrație ionică, mai ales în celula nervoasă au drept consecință creșterea importantă a excitabilității.

Toxicitatea clorurii de sodiu este dependentă în foarte mare măsură de aportul de apă. În cazul consumului crescut de sare, animalele prezintă polidipsie, ceea ce duce în condițiile unei stări normale a sistemelor depuratoare, la eliminarea excesului din circulație, mai ales pe cale renală, dar și pe cale intestinală.

Din acest motiv doza toxică de sare nu este stabilită decît cu aproximație la animale, valorile toxice fiind foarte diferite, după autori. Adameșteanu (1954), consideră că la porcii adulți doza toxică mortală este de 25—30 g, iar la purcei, 4,5 g/kg corp reprezintă doza toxică acută. Cercetările aceluiași autor la pui demonstrează că doza toxică este diferită după cum puii consumă sarea în hrană sau aceasta le este administrată cu sonda ; în primul caz este necesar să se producă o cumulare prin consum repetat, în timp ce în al doilea caz, doza de 1 g este toxică.

Intoxicația cu sare de bucătărie provoacă în general tulburări digestive, manifestate mai ales prin diaree, și tulburări nervoase, constînd în fenomene de excitație corticală.

3.1.1. INTOXICAȚIA CU SARE LA BOVINE

Etiologie. Deși este mult mai rară decît la speciile amintite ca fiind cele mai sensibile, cu deosebire în condițiile intensive de creștere, această intoxicație se poate întîlni în următoarele situații (Stöber, 1970) : aport insuficient de apă, chiar în condițiile unei furajări normale ; consumul de apă sărată din regiuni cu sărături, mai ales în sezonul canicular cînd bovinele beau astfel de apă, pe care în condiții obișnuite o refuză ; consumul exagerat de sare în cazul sindromului de alotriofagie ; în Statele Unite ale Americii o împrejurare particulară a determinat intoxicația cu sare și anume includerea în rația bovinelor hrănite *ad libitum*, a sării în proporție de 30%, ca „inhibitor", spre a limita consumul exagerat al furajelor.

Lipsa apei de băut poate să determine o asemenea concentrație plasmatică a sării, încît capacitatea renală de eliminare a acesteia (2,4%) este depășită, determinînd eliminarea digestivă cu instituirea semnelor clinice.

Simptome și leziuni. Se instituie brusc polidipsia și manifestările nervoase, constînd în excitabilitate crescută, mugete, tremurături, crampe musculare, colici, uneori amaurozâ, paraparezâ. Mucoasa bucală este uscată sau cleioasă. Apetitul este abolit. Se observă tahicardie și tahipnee ; hemoconcentrația (anhidremia) face ca hematocritul să fie crescut peste 40%. Dacă nu se intervine animalele mor după 1—3 zile. În cazul unui consum prelungit de sare în cantități subtoxice de sare, la o eventuală reducere a

Scanned with OKEN Scanner

aportului de apă, se instituie aceleaşi simptome. Consumul de apă sărată timp îndelungat determină inapetenţă, slăbire, reducerea producţiei de lapte, exsicoză severă, mers înţepenit, diaree persistentă. Paradoxal, animalele prezintă sete permanentă pentru apă sărată. Leziunile sînt necaracteristice : abomasoenterită în formele acute, uneori hepatoză grasă şi peteşii ale seroaselor.

Diagnostic. Se va face controlul condiţiilor de mediu şi alimentaţie. Datorită absorbţiei rapide, adesea conţinutul tractului digestiv în sare nu este mărit. Pentru comparaţie, dăm concentraţia normală, avînd următoarele valori (după S t ö b e r, 1970) :

Conţinut ruminal	120—190 mg/100 g
Conţinut gastric	570—700 mg/100 g
Conţinut duodenal	560—710 mg/100 g
Conţinut colon terminal . . .	90—180 mg/100 g

În ser, în faza de resorbţie concentraţia în clorură de sodiu creşte la peste 500 mg/100 ml.

Polidipsia persistentă permite diagnosticul diferenţial faţă de turbare. Acesta trebuie să se mai facă faţă de tetania de iarbă, de intoxicaţia cu organoclorurate, cu arsen, faţă de paratuberculoză.

Tratament. Pe lîngă măsurile profilactice care se deduc din cele prezentate anterior, se recomandă : administrarea în cantităţi mici la început, de apă potabilă (nesărată) cu sonda, iar mai tîrziu asigurarea de apă la discreţie ; gluconat de calciu în perfuzie intravenoasă lentă ; tratamentul simptomatic al diareei.

3.1.2. INTOXICAŢIA CU SARE LA PORCINE

Etiologie. Porcinele sînt deosebit de sensibile la ionul de sodiu. Istoricul intoxicaţiei cu sare la porcine şi care se extinde pe mai bine de un secol, semnalează această gravă îmbolnăvire în următoarele împrejurări : administrarea saramurii şi resturilor de la industria de prelucrare a peştelui ; administrarea saramurii de la industria brînzeturilor ; accesul la sarea în blocuri (droburi) ; excesul de sare în furaje, alături de restricţii în privinţa consumului de apă. La porcine posibilităţile de intoxicare cu sare sînt mai mari şi prin faptul că ele consumă cu plăcere furajele sărate, spre deosebire de celelalte animale, care de obicei le refuză.

Doza toxică este foarte diferită, după modul în care este ingerată sarea. În cazul consumului furajelor sărate fără un aport suficient de apă, doza toxică este de 3—4 g/kg corp ; la purceii mici de 4,5 g/kg corp (I. A d a m e ş t e a n u şi col., 1971) ; la adulţi doza mortală este de 25—30 g (I. A d a m e ş t e a n u, 1954). Ca la toate speciile, sarea consumată ca soluţie are o toxicitate mult mai mare.

Simptomatologie. Iniţial, animalele manifestă polidipsie, anorexie, tahicardie, tahipnee. Se constată fie o uşoară hipertermie, fie o uşoară hipotermie. Mucoasa bucală este congestionată. În paralel apar salivaţie cu masticaţii în gol şi chiar vomituriţii. Ulterior se instituie tulburările nervoase manifestate prin semne de excitaţie, chiar agresivitate, tremurături, contracţii tonicoclonice întrerupte de perioade de somnolenţă, scîrşniri din

Scanned with OKEN Scanner

dinți, antero- sau retropulsie, mers în manej, parapareză, „poziția cîinelui șezînd", paralizia faringelui, midriază, exoftalmie, amaurozâ. Alteori, se instituie paralizii și exitul survine prin șoc, după cîteva ore pînă la 2 zile. La porcine, în forma acută diareea poate lipsi. În forma cronică, la un aport mediu de aproximativ 1 g clorură de sodiu/kg masă se constată inapetență, slăbire, anemie, diaree, tulburări de coordonare. În acest caz deseori exitul are loc printr-un episod acut.

— *Modificări anatomopatologice.* Acestea constau în : anemie, sînge apos, gastroenterită catarală (mal ales în forma cronică), ficat decolorat, congestie și edem cerebral. Histopatologic : vacuolizarea nucleilor neuronali (degenerescență hidropică), vasodilatație, edem perineuronal, trombi hialini intracapilari la nivelul encefalului și aspect de meningoencefalită eozinofilică, considerat patognomonic.

Diagnosticul. Se pune prin controlul alimentației, pe apariția contracțiilor tonico-clonice și eventual a diareei persistente în forma cronică. În creier, concentrația de sodiu este mai mare de 150 mg/100 g, iar cea de clor depășește 180 mg/100 g, în mușchi ea este de 70 mg/100 g, iar în ficat 250 mg/100 g (B o h o s i e w i c z, 1970). Diagnosticul diferențial față de boala lui Aujeszky, de pesta porcină, de intoxicația cu solanină și de intoxicația cu fungicide mercuriale, se bazează în primul rînd pe aspectul leziona! pentru primele două și pe controlul alimentației pentru ultimele.

Tratamentul și profilaxia. Sînt asemănătoare cu cele de la bovine ; se recomandă rehidratarea, evitînd utilizarea soluțiilor care conțin clorură de sodiu. La porcine, de asemenea, se obțin bune rezultate prin administrarea parenterală a sărurilor de calciu.

3.1.3. INTOXICAȚIA CU SARE LA PĂSĂRI

Etiologie. În condițiile creșterii industriale a păsărilor intoxicația cu sare este de cele mai multe ori consecința includerii, din greșeală sau prin defecțiuni tehnice de preparare a furajelor combinate, a unei cantități excesive de sare. Alteori, se datorește neomogenizării perfecte a sării în furaje ; sînt cazuri cînd chiar în condițiile unei bune omogenizări și a includerii unei cantități optime, în cursul transportului sarea se poate decanta datorită greutății sale specifice pe fundul sacilor, unde se realizează astfel o concentrație superioară. Mult mai rar în amestecul furajelor se introduce sarea în exces prin confuzie cu carbonatul de calciu, și mai rar încă se administrează în hrana păsărilor resturi de pește saramurat (I. A d a m e ș t e a n u și col., 1971). Este de asemenea frecventă intoxicația cu sare ca o consecință a defecțiunilor sistemului de adăpare.

Nici în cazul păsărilor doza toxică de sare nu este bine conturată. Unii indică 8 g/cap, alții 0,5% pentru pui și 0,7—1% pentru păsări adulte, în furaje. După W i e s n e r (1970) o singură doză de 4,5 g/cap este mortală ; după I. A d a m e ș t e a n u și col., (1971) doza toxică mortală este de 10 g/cap la o singură administrare. De menționat că, la păsări intervine în mare măsură cumularea sării și că, de obicei, păsările refuză consumul unui furaj excesiv de sărat.

Simptomatologie. Aceasta constă în polidipsie, anorexie, ataxie, retropulsie, decubit lateral sau stațiune pe jarete, aripile îndepărtate, paralizii

Scanned with OKEN Scanner

progresive și moarte. În forma cronică se constată anemie, paloarea crestei și a bărbițelor pe fond icteric sau subicteric, diaree, slăbire progresivă.

Modificări anatomopatologice. Proventriculită, duodenită, tiflită și cloacită catarală. Stomacul glandular este acoperit cu un strat gros de mucus cleios, sub care se constată hemoragii punctiforme sau chiar peteșii. Uneori, dar nu constant, pot apărea edeme și chiar ascită, congestie hepatică și intestinală cu infiltrații eozinofilice în peretele intestinal și meningoencefalită eozinofilică.

Diagnostic. Ca și la speciile precedente, fixarea diagnosticului trebuie să înceapă cu examinarea atentă a condițiilor de furajare și adăpare, a eventualelor defecțiuni în sistemul de adăpare. Clinic, boala se poate confunda lesne cu encefalomalacia, pesta aviară, encefalomielita, hipotiaminoza, hipovitaminoza A, intoxicația cu fungicide mercuriale, etc. Pentru diagnosticul de certitudine este absolut necesar să se efectueze examenul histologic.

Tratament. La păsări, poate mai mult ca la alte specii, accentul deosebit în intoxicația cu sare trebuie să se pună pe profilaxie, deoarece este foarte dificil să se recurgă la un tratament individual în combinatele avicole sau în alte unități de creștere intensivă. În cazuri extreme se poate administra apă cu sonda ingluvială, dar această măsură nu este întotdeauna eficientă.

3.1.4. INTOXICAȚIA CU SARE LA ANIMALE DE BLANĂ

S-au observat repetate intoxicații cu sare în crescătoriile de vulpi și de nurci (L ö l i g e r, 1970).

Etiologie. Cauzele acestor intoxicații rezidă în utilizarea cărnii și a peștelui sărat în alimentație. Toxicitatea sării și la aceste specii este în cea mai mare măsură dependentă de apa potabilă de care dispun ; astfel, dacă în condițiile unui aport normal de apă concentrația toxică de sare în alimente pentru nurcă este de 3%, în cazul unei adăpări deficitare concentrația toxică este de 2% ; concentrația mortală este de peste 4%.

Simptomatologie. Aceasta se manifestă prin polidipsie, stare de torpoare, tulburări de echilibru, excitabilitate crescută, urmate de diaree și enoftalmie. Moartea survine în cursul unor accese de excitație sau în comă. Durata bolii este de 20—76 de ore.

Modificări anatomopatologice. Leziunea mai frecventă este congestia mucoasei gastrice și a intestinului subțire anterior.

Tratamentul. Constă în îndepărtarea alimentelor toxice, asigurarea apei proaspete în abundență ; clorura de calciu 1% este antidotul cel mai eficient (L ö l i g e r, 1970).

3.2. INTOXICAȚIA CU UREE

Încercările de a suplimenta proteina alimentară cu substanțe bogate în azot neproteic au fost inspirate de foamea mondială de proteine, datînd de la sfîrșitul secolului precedent. De la începutul utilizării acestor „surogate" de proteină (între ele ureea ocupă primul loc) s-a constatat că ele nu pot fi valorificate decît de rumegătoare. În prezent este bine cunoscut că organismul animal, chiar cel al rumegătoarelor, este incapabil să convertească

direct sursele de azot neproteic în proteină. Acest fenomen are însă loc la nivelul rumenului, unde bacteriile desfac într-o primă fază compușii respectivi, printr-o urează microbiană, punînd în libertate amoniacul, care apoi este transformat de protozoare și de unele levuri în proteină celulară proprie, care reprezintă în fond sursa proteică utilizabilă de organism. Pentru valorificarea optimă a amoniacului astfel rezultat, este necesar un aport abundent de glucide și microminerale. Această proteină, sintetizată de simbionții prestomacali este apoi utilizată de segmentele digestive ulterioare, avînd o digestibilitate de 70—75% și o valoare biologică de 60—65 (Wiesner, 1970).

Hidroliza ureei se desfășoară cu repeziciune în rumen : 100 g de uree sînt hidrolizate în 1½ oră, dintr-un gram de uree rezultînd 0,57 g amoniac. Ca urmare, după administrarea unei astfel de cantități de uree, conținutul ruminal în amoniac crește la 30—78 mg/100 ml, revenind la normal în 2—4 ore. Este adevărat că valorile normale ale concentrației ruminale a amoniacului cunosc variații considerabile, între 4—50 mg/100 ml, în funcție mai ales de conținutul în proteină a rației. Desfacerea ureei în rumen se desfășoară în etapele următoare :

$$O=C\begin{cases}NH_2\\NH_2\end{cases} \xrightarrow[+H_2O]{\text{urează}} O=C\begin{cases}OH\\NH_2\end{cases} + NH_3$$

Uree — Acid carbaminic

$$O=C\begin{cases}OH\\NH_2\end{cases} \xrightarrow{\text{spontan}} CO_2 + NH_3$$

Amoniacul absorbit este transformat în ficat din nou în uree. Aceasta se elimină parțial prin rinichi sau prin salivă, iar restul revine în rumen prin pereții acestuia (circuitul ureei). O parte din amoniac poate fi excretată și sub forma unor săruri de amoniu. Organismul nu este capabil însă să se detoxifice de o cantitate excesivă de amoniac, așa cum apare cînd se produce intoxicația cu uree. Aceasta are ca urmare creșterea concentrației sanguine a amoniacului, de la 0,2 mg/100 ml (cît este considerat normal) pînă la 3 mg/100 ml ; tulburările clinice se instituie la o concentrație de 0,6—1 mg/100 ml.

Etiopatogenie. Modalitățile etiologice ale intoxicației cu uree la rumegătoare constau în esență în nerespectarea tehnologiei de suplimentare a hranei cu uree. În principiu este bine ca ureea să nu depășească 100 g/bovin adult zilnic și ca maximum o treime din proteină să fie substituită prin această suplimentare. Raportată la substanța uscată a rației, ureea nu trebuie să depășească 1%, iar față de concentrate 3% (Rosenberger, 1970). Ureea administrată în soluție este mult mai toxică, așa încît se preferă administrarea ei omogenizată în fabrică cu tăiței de sfeclă uscați și fixată cu stabilizatori. Este de așteptat ca, în cazul amestecării în furaje a ureei sub formă de granule, în cursul transportului să se petreacă aceeași decantare semnalată în cazul sării, avînd drept consecințe pericolul intoxicației la animalele care consumă porțiuni de furaje cu conținutul în uree îmbogățit.

Reținînd recomandarea menționată anterior și faptul că un bovin nu trebuie să primească zilnic mai mult de 0,24 g uree/kg corp, în general

Scanned with OKEN Scanner

administrarea ureei se face după următoarea conduită (W i e s n e r, 1970) :

— bovine de un an	60	g uree/animal/zi ;
— bovine de 2—3 ani . . .	75—90	g uree/animal/zi ;
— bovine adulte	120—200	g uree/animal/zi ;
— ovine	15	g uree/animal/zi.

Este adevărat că s-au administrat și cantități de 480 g uree/zi la bovine, fără manifestări clinice consecutive, dar un asemenea risc nu poate fi asumat în creșterea intensivă.

Cauza mai frecventă a intoxicației cu uree în practică este proasta omogenizare a acesteia în amestecul nutritiv. O altă modalitate, este introducerea în amestecul furajelor a unei cantități mai mari de uree decît cea prescrisă ; cum amestecul se efectuează de persoane instruite sau sub supravegherea acestora, o astfel de eventualitate nu se poate ivi decît ca o consecință a neglijenței. Se poate întîmpla ca soluția de uree care stagnează vreme îndelungată în bazinele necurățite în care se efectuează amestecul să recristalizeze la temperaturi joase, ducînd la realizarea unor concentrații periculoase în anumite porțiuni ale amestecului furajer. Este de asemenea posibil ca așa-numitul PVM sau respectiv TUM să nu fie amestecate în proporțiile prescrise și în consecință să determine intoxicații. Animalele mai lacome pot consuma și din furajele vecinelor, ceea ce poate iarăși duce la ingerarea unei cantități excesive de uree.

Compoziția rației furajere poate determina o intoxicație chiar în cazul suplimentării cu cantități corecte de uree. Astfel, porumbul însilozat reduce toleranța la uree cu 30—40%, așa încît pot apărea manifestări clinice chiar la 0,23 uree/kg corp, întrucît are loc o degajare sporită de amoniac. Conținutul ridicat în glucide al rației mărește toleranța la uree.

Un fapt de cea mai mare însemnătate, a cărui neglijare poate duce la intoxicația cu uree, este nerespectarea intervalului de acomodare a microflorei ruminale. Această perioadă durează circa 14 zile, adiționarea ureei la rație trebuind să se facă gradat. Nerespectarea acestei prevederi, adică administrarea de la început a dozei maxime de uree, constituie o altă modalitate de producere a intoxicației.

Mecanismul fiziopatologic. Acest mecanism se rezumă în esență la consecințele excesului de amoniac, producția ruminală de amoniac depășind capacitatea protozoarelor de a-l utiliza în sinteza proteinei celulare. Absorbția amoniacului începe prin pereții rumenului, inducînd concentrații sanguine deosebit de mari, așa cum s-a arătat anterior. Amoniacul este un puternic toxic nervos și respirator, determinînd fenomene de tetanie și dispnee. Acțiunea asupra sistemului excito-conducător al inimii produce tulburări grave de ritm, care agravează evoluția bolii. În același timp amoniacul are o considerabilă acțiune iritativă la nivelul tuturor țesuturilor pe unde se elimină, provocînd congestie mucoaselor conjunctivală, bucală, ruminală, precum și edem pulmonar moderat.

Simptomatologie. Intoxicația cu uree evoluează supraacut sau acut ; încă de la circa 20 de minute după consumul furajului periculos animalele prezintă o privire înfricoșată, clipesc des, probabil ca o consecință a efectului iritant al amoniacului la nivelul conjunctivei, manifestă excitabilitate crescută, tremurături musculare, defecări și urinări repetate. În această fază se constată o ușoară tahipnee și bradicardie. În scurtă vreme se observă

Scanned with OKEN Scanner

exoftalmie, salivaţie spumoasă, gemete şi colici ; animalele au tendinţa de a se trage în lanţ, cu membrele anterioare şi gîtul întinse, pînă cînd ating podeaua cu sternul. Această fază este considerată a fi foarte caracteristică pentru intoxicaţia cu uree, deşi manifestări similare se pot întîlni şi în tetanii.

Ulterior, animalele cad în decubit lateral, cu opistotonus, manifestă contracţii tonico-clonice şi o foarte mare excitabilitate. În acest stadiu se constată tahiaritmia cardiacă (pînă la 200 contracţii pe minut) şi dispnee, constînd în inspiraţie profundă şi în expiraţie scurtă. Adesea intervin perioade de apnee, mai cu seamă în cursul convulsiilor. Temperatura este normală sau foarte puţin ridicată. Unele animale prezintă midriază, gemete şi, aşa cum am constatat în intoxicaţia experimentală la ovine, vomituriţii şi chiar vomizări. Aproape fără excepţie, în acest stadiu animalele fac timpanism, atît ca urmare a atoniei prestomacelor cît şi ca urmare a spasmului esofagian şi/sau cardial. De asemenea, se instituie spasmul gîtului vezicii urinare cu retenţie de urină, aşa încît adesea vezica trebuie vidată prin cateterisme. În acest stadiu se produce moartea animalului sau de cele mai multe ori sacrificarea de urgenţă.

Evoluţia. Nu depăşeşte 10—12 ore ; animalele care trec peste acest interval, de regulă supravieţuiesc. Comportarea ulterioară a animalelor este foarte diferită ; unele îşi reiau rumegarea şi consumă nutreţurile după cîteva ore, în timp ce altele prezintă o stare de prostraţie şi inapetenţă cel puţin 1—2 zile. Nu trebuie neglijate urmările ruminocentezei care se practică în urma timpanismului şi care pot constitui punctul de plecare a peritonitei acute localizate sau generalizate ; aceste peritonite se soldează de cele mai multe ori cu aderenţe care explică indigestiile cronice ale prestomacelor.

Modificări anatomopatologice. Leziunile sînt complet necaracteristice. La cadavre se poate constata atitudinea de opistotonus, edem şi chiar emfizem pulmonar moderat, hemoragii prin diapedeză subepicardice, subendocardiace şi în suprarenale. Este evidentă de asemenea o importantă congestie a pereţilor ruminali. Conţinutul ruminal poate fi foarte alcalin (*p*H peste 8). Carnea degajă, la proba fierberii, un puternic miros de amoniac. Histopatologic se constată degenerescenţă hepatică şi renală şi puternică hemosideroză splenică.

Diagnostic. Desfăşurarea dramatică a simptomelor bolii impune precizarea unui diagnostic prompt. Or, pentru un diagnostic prompt pozitiv, de cea mai mare importanţă este însuşi faptul că în alimentaţia animalelor afectate se administrează uree. Din acest motiv, instituirea excitabilităţii mărite şi tendinţa la tetanie după 15—20 minute de la administrarea tainului trebuie considerate ca destul de caracteritsice pentru intoxicaţia cu uree şi impun luarea măsurilor de urgenţă. De aceasta depinde salvarea unui număr cît mai mare de animale.

Dozarea amoniacului liber din conţinutul ruminal şi a amoniacului din sînge trebuie privite cu multă circumspecţie ; în cazul că probele sînt proaspete se pot depista valori care să indice cu siguranţă intoxicaţia cu amoniac. Dar la 10—12 ore de la recoltare, amoniacul fiind volatil, adesea nu mai este regăsit decît în limite care sînt socotite normale. Dealtfel, evoluţia de regulă acută sau chiar supraacută a intoxicaţiei nu permite aşteptarea rezultatelor examenelor de laborator, care în această lumină au

Scanned with OKEN Scanner

numai valoare și semnificație medico-legală. Tot în acest sens trebuie privită și dozarea ureei din furaje.

Tratament. Indiscutabil că rolul de căpetenie îl joacă profilaxia. Apariția brutală a intoxicației pe un număr mare de animale care consumă un furaj identic și gravitatea simptomelor, fac adesea tratamentul inoperant. Dealtfel, S t ö b e r (1970) ca și noi autorii, considerăm că din momentul căderii animalelor în decubit lateral și instalarea crampelor musculare, de regulă orice tratament este tardiv.

Aceste dezavantaje au făcut ca ureea să fie înlocuită cu alte surse de azot neproteic, tot atît de eficiente, dar cu o toxicitate extrem de redusă sau chiar absentă. La noi în țară se utilizează deocamdată cu precădere ureea, ceea ce impune respectarea cu strictețe a tehnologiei de suplimentare, respectiv a celor menționate la etiopatogenie. Cu limite de siguranță mai mare se utilizează mai nou tăițeii melasați cu uree (TUM), respectiv amestec proteic-vitaminic-mineral (PVM), constituiți în principiu din 15% uree, 25% melasă și 60% tăițeii uscați. Ca o regulă generală trebuie reținut că suplimentarea cu uree are rațiune numai cînd furajele sînt carențate în proteină ; adăugarea ureei la un regim cu proteină suficientă este nu numai inutilă, dar și riscantă.

Terapeutica intoxicației cu uree se bucură de succes numai dacă se aplică imediat ce apar primele semne de boală. Ea se bizuie pe administrarea pe cale orală a unei cantități de 3—4 litri oțet 2,5% sau, după alții, a 3—5 litri oțet 5%. Practic, se vor administra 3—5 litri oțet îndoit cu apă (circa 2%). Cum intoxicația apare concomitent la un mare număr de animale este necesar ca în unitățile în care se administrează uree să existe acid acetic glacial, care se diluează la nevoie cu repeziciune cu apă, fiind mult mai ușor de manipulat și de stocat decît o mare cantitate de sticle cu oțet.

Se mai utilizează acidul glutamic granulat, în doză de 100—200 g dizolvat în multă apă, tot pe cale orală. În comerț există preparatul glutarom pentru administrare intravenoasă, dar utilizarea lui este greoaie, fiolele fiind de uz uman. Ca terapie adjuvantă se recomandă lobelina (1 g i.m.), perfuzia lentă cu preparate de calciu-magneziu și rehidratarea.

3.3. TULBURĂRI PROVOCATE DE ANTIBIOTICE UTILIZATE CA BIOSTIMULATORI

În ultimul deceniu există tendința de a administra antibiotice în hrana animalelor, pornind de la constatarea că o astfel de suplimentare are efecte pozitive asupra sporului ponderal. O eficiență particulară o are adiționarea rației la tineretul porcin, aviar și la tineretul bovin pînă la înțărcare. S-au utilizat și se mai utilizează pe scară largă deșeurile de la fabricile de antibiotice, nu numai în scopul stimulării sporului ponderal ci și în scop profilactic, ca o așa-numită „alimentație medicamentată".

Indiferent însă care este scopul urmărit, prezența antibioticelor în alimente în doze subterapeutice repetate are o serie de consecințe nu numai asupra organismului animal, ci și asupra omului.

La toate speciile de animale dozele mici, repetate de antibiotice duc la apariția unor germeni antibiorezistenți, ceea ce constituie un pericol cu urmări greu de apreciat, atît în privința animalelor, cît și a omului. Cel mai mare pericol constă în faptul că acești germeni antibiorezistenți trans-

Scanned with OKEN Scanner

mit ereditar antibiorezistența (factorul R) apărînd astfel generații succesive de germeni insensibili la acțiunea antibioticelor. La bovinele care au dezvoltată microflora și microfauna ruminală, antibioticele administrate pe cale bucală, au ca rezultat reducerea florei celulozolitice, scăzînd în consecință digestibilitatea celulozei la o specie dependentă în mare măsură de acest component al rației.

La toate speciile antibioticele pot determina reacții alergice, datorită atît toxicității propriu-zise a antibioticelor cît și a impurităților pe care le conțin și cuplurilor antibiotice-proteine, care iau naștere în organism. Aceste reacții alergice pot merge pînă la șocul anafilactic, dar de cele mai multe ori etiologia lor rămîne neprecizată, fiind pusă pe seama altor condiții.

Antibioticele administrate timp îndelungat determină un important dismicrobism digestiv, a cărui primă consecință este reducerea capacității de sinteză a vitaminelor. Sînt cunoscute hipovitaminozele K la puii de găină, carențele în vitaminele din grupul B și în acid ascorbic.

O însemnătate particulară o are hepatotoxicitatea și nefrotoxicitatea antibioticelor. Așa cum au demonstrat-o I. Adameșteanu și col. (1972), excesul de antibiotice și chimioterapice administrate pe cale digestivă provoacă nu numai blocajul mecanic al rinichiului dar și severe modificări celulare la nivelul tubilor uriniferi și a ghemului vascular, toate ducînd la sindromul de retenție azotată atît la purcei cît și la viței. Deosebit de sensibile la prezența în alimentație a antibioticelor, mai ales a penicilinei asociată cu streptomicina, sînt nurcile (Löliger, 1970).

Pe lîngă cele de mai sus, antibioticele mai pot avea acțiune neurotoxică și efect toxic asupra măduvei osoase, producînd leucopenie și pancitopenie. Efecte similare are și administrarea prelungită de furazolidon, care provoacă la viței un sindrom de diateză hemoragipară (Hofmann, 1972).

3.4. INTOXICAȚIA CU CUPRU

Sărurile de cupru și-au găsit utilizare din cele mai vechi timpuri, atît ca agenți terapeutici cît și ca mijloace eficiente de combatere a dăunătorilor. Relativ recent s-a mai constatat că hrana purceilor, adiționată cu sulfat de cupru în proporție de 250 ppm Cu, are efecte deosebit de favorabile asupra sporului de creștere și a eficienței utilizării hranei. Pornind de la această constatare s-a încercat suplimentarea cu cupru a hranei și la alte specii, în speranța obținerii acelorași sporuri ca și la porcine ; rezultatele nu numai că nu au fost pe măsura așteptărilor, ci s-au soldat cu mari pierderi economice. La porcine, sulfatul de cupru este un supliment curent al hranei. El este inclus și în premixurile pentru alte specii de animale, mai ales în substituienții de lapte pentru viței, dar în proporție mult mai redusă ca la porcine.

Etiopatogenie. Intoxicația cu cupru, întîlnită mai ales la rumegătoare se poate produce în următoarele împrejurări : a) cînd animalele pasc pe terenuri tratate cu sulfat de cupru (livezi de pomi fructiferi, vii, pășuni) ; b) după tratamente repetate antihelmintice cu sulfat de cupru, mai rar cu carbonat bazic de cupru, dacă nu se respectă posologia ; c) după tratamente cu preparate de cupru pentru prevenția hipocuprozei ; d) cînd în alimenta-

Scanned with OKEN Scanner

ția rumegătoarelor se introduc din greșeală sau din neștiință, premixuri preparate pentru porcine.

Intoxicația cu cupru poate evolua acut și cronic sau mai exact lent, cumulativ. Speciile cele mai sensibile sînt poligastricele care dealtfel resimt cel mai acut și carența de cupru, în timp ce monogastricele nu fac intoxicația decît la doze mari, fiind incomparabil mai rezistente ; pericolul rămîne totuși potențial și pentru aceste specii, mai ales pentru purcei și pui. Vîrsta adultă conferă o rezistență crescută chiar la speciile foarte sensibile.

Doza toxică pentru o singură preluare pe cale orală este la ovine de 20 mg/kg corp, iar la bovine de 200 mg/kg corp ; în acest caz animalele fac intoxicația acută. Pentru a face intoxicația cumulativă, bovinele trebuie să consume timp de cîteva săptămîni 3 mg Cu/kg corp zilnic ; pentru viței, furajele conținînd 50—80 ppm Cu(SU) sînt de asemenea toxice. Ovinele fac intoxicația cumulativă în cazul în care consumă timp de 2—3 săptămîni sau chiar mai mult furaje care conțin mai mult de 10 ppm Cu. Toate cifrele de mai sus sînt raportate la substanță uscată (SU) și sînt exprimate în cupru ionic, considerînd că 1 g Cu = 3,93 g $CuSO_4$.

În principiu, furajele pentru bovine și mai ales pentru ovine nu au voie să conțină mai mult de 10 ppm Cu ; uneori chiar la acest nivel au fost citate intoxicații, mai ales dacă furajele nu conțin suficient molibden.

Porcinele, care sînt foarte rezistente, au nivelele letale situate în jur de 1 000 ppm Cu. În foarte mare măsură toxicitatea cuprului este în funcție de prezența în rația porcinelor a fierului și a zincului, capabile să reducă toxicitatea cuprului. La pui, 325 ppm Cu produc o întîrziere în creștere și miodistrofie.

În cazul intoxicației acute, deci cînd animalele consumă cantități mari de cupru, acest element are o acțiune iritantă și caustică, provocînd și leziuni hemoragice ; în cazul unor niveluri mai reduse consumate repetat, cuprul are o importantă acțiune hemolizantă, hepatotoxică și nefrotoxică.

Simptomatologie. În intoxicația acută se constată vomizări la speciile care o pot face (sulfatul de cupru în soluție se utilizează și ca vomitiv), colici violente, diaree apoasă și/sau sanghinolentă, convulsii, colaps și moarte prin oprirea cordului. Fecalele au adesea culoare verzuie, datorită combinării cuprului cu clorofila. Cupremia poate crește la 800—1 000 micrograme/100 ml, dar numai pasager.

În intoxicația cronică, mai exact în intoxicația lentă cumulativă, aportul sporit de cupru este tolerat timp foarte îndelungat fără manifestări clinice și fără modificarea stării de întreținere. Un indiciu precoce al pericolului intoxicației cronice este creșterea activității GOT și a cuprului din urină, cu multe săptămîni înainte de criza hemolitică. Cupremia este nemodificată în acest interval (G h e r g a r i u, 1972). Acumularea treptată a cuprului în hepatocite duce în cele din urmă la degenerescența grasă într-o primă fază, ceea ce implică punerea în libertate în circulație a unei mari cantități de cupru, care provoacă hemoliza. În această fază, cupremia atinge peste 1 000 micrograme/100 ml (în loc de 120—130 micrograme/100 ml), scăzînd însă la normal la cel mult 48 de ore după debutul crizei hemolitice. Criza hemolitică este declanșată adesea de condiții stressante (căldură, transport). Hemoglobinuria lipsește la porcine și la păsări.

În această formă la rumegătoare manifestările clinice sînt dominate de icterul hemolitic însoțit de stare de prostrație, anorexie, hemoglobinurie și hematurie, normotermie, tahicardie și tahipnee și moarte în 1—3 zile într-o

Scanned with OKEN Scanner

stare de anemie gravă (1,8 milioane hematii/mm^3, hematocritul 20%). La ovine eventuala hipertermie trebuie pusă negreșit și în legătură cu temperatura mediului ; cazurile de supraviețuire sînt rare, mai rezistentă fiind rasa Merinos. Moartea se produce adesea ca o consecință a retenției azotate prin blocaj renal. La porcine tabloul clinic este dominat de icterul hepatic.

Modificări anatomopatologice. În forma acută predomină starea congestivo-hemoragică în toate țesuturile parenchimatoase, edemul pulmonar acut, hemoragii în cheag și intestine. În forma cumulativă, impresionează icterul generalizat asociat de multe ori cu o stare de întreținere bună, ficatul de culoare ocru sau marmorat, rinichii de culoare neagră-albăstruie, consecutiv impregnării cu methemoglobină, vezica urinară de regulă plină cu urină de culoare brună-închisă. Histopatologic se constată necroza hepatică centrolobulară (fig. 18), glomerulo- și tubulonefrită, cu obstruarea tubilor prin produși de dezintegrare a hemoglobinei, spongioza substanței albe cerebrale (Ghergariu, 1972). S-ar părea că excesul de Cu la porci crește procentul cazurilor de paracheratoză gastrică și al ulcerelor esofagogastrice.

Diagnostic. În forma acută simptomatologia, mai ales diareea cu fecale verzui și edemul pulmonar acut, corelate cu datele anamnetice, permit diagnosticul cu destulă ușurință a intoxicației cu cupru. Dozarea cuprului din conținutul digestiv relevă concentrații pînă la 400—500 ppm SU. Determinările din sînge și ficat au valoare foarte limitată în forma acută. În cea cronică se va face diagnosticul diferențial față de parazitozele endoglobulare și față de leptospiroză. Pentru precizare se va doza cuprul din ficat în care acesta poate depăși 1 000 ppm SU și din rinichi ; cenușa ficatului de la animalele intoxicate are nuanță verzuie.

Prognosticul. Acesta este grav, atît în forma acută, cît și în cea cronică.

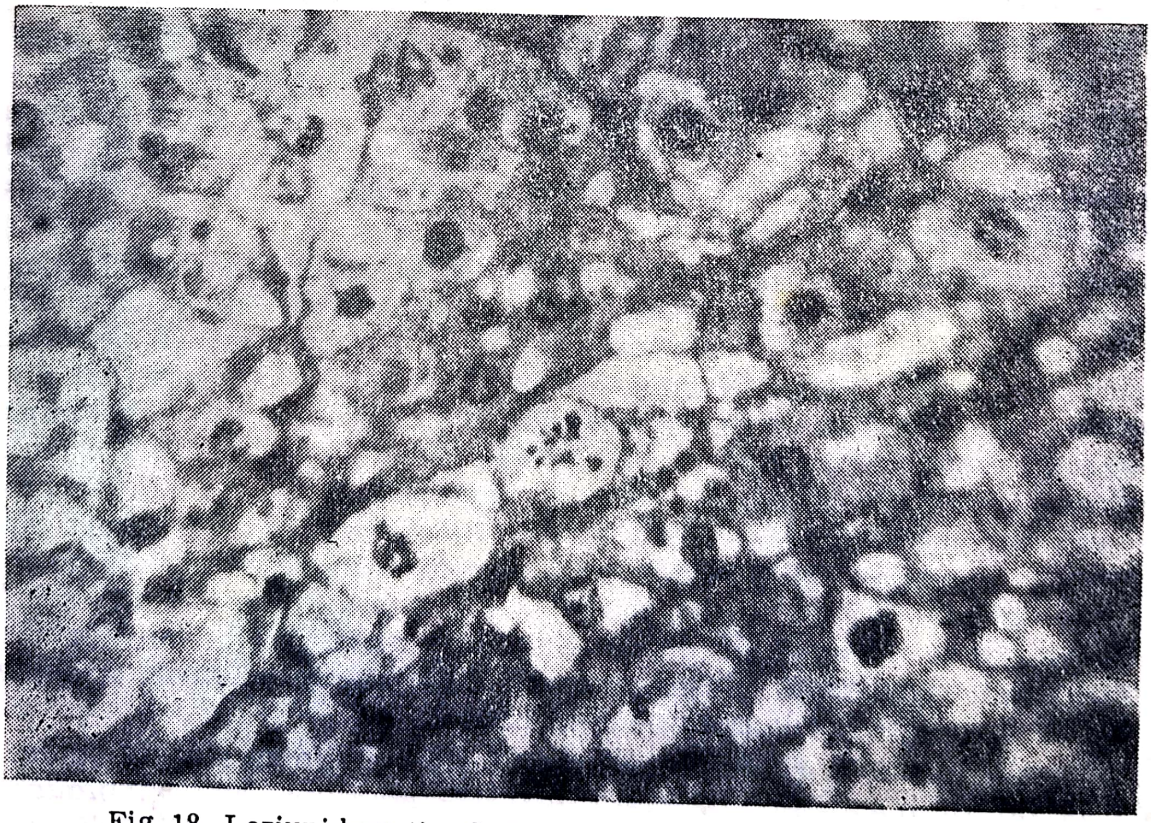


Fig. 18. Leziuni hepatice în intoxicația cumulativă cu cupru la oi.

Scanned with OKEN Scanner

Profilaxia. Aceasta se va bizui pe evitarea păşunatului pe terenuri pe care s-au aplicat recent preparate de Cu ; este esenţial ca în alimentaţia rumegătoarelor cuprul să nu depăşească 10 ppm Su ; se va veghea cu străşnicie ca în furajele acestor specii să nu se introducă premixuri preparate pentru porcine. La acestea din urmă în cazul suplimentării raţiei cu cupru se va corecta concentraţia acesteia în Fe şi Zn.

Tratament. Terapeutic în intoxicaţiile acute se va urmări evacuarea de urgenţă a tractului digestiv, se va administra apă albuminată, lapte (care favorizează formarea unor complexe cupro-proteice, greu solubile) sau ferocianură de potasiu 3—5 g în soluţie apoasă, pe cale orală la bovine. În forma cumulativă la ovine se vor administra zilnic 200 mg molibdat de amoniu şi 10 g sulfat de sodiu, sub formă de premix sau cu sonda ; aceleaşi preparate cu dozele crescute proporţional se vor administra şi la bovine. De obicei, animalele aflate în criză hemolitică nu pot fi recuperate.

3.5. INTOXICAŢII CU COMPUŞI ORGANICI AI ARSENULUI

Compuşii organici ai arsenului sînt utilizaţi ca aditivi alimentari, datorită efectului lor stimulator asupra sporului de greutate la porcine şi păsări ; pe lîngă acest efect unii din ei şi-au mai găsit întrebuinţare în cadrul profilaxiei şi tratamentului unor enterite cu etiologie necunoscută (K e e n a n, 1973) şi respectiv în prevenţia enterohepatitei infecţioase şi a histomonozei (S u l l i v a n şi A l-T i m i m i, 1972). Datorită însă faptului că arsenul face parte din metalele recunoscute ca avînd efecte carcinogene ar trebui ca în produsele alimentare de origine animală să aibă concentraţia zero (W o l f f şi O e h m e, 1974). Cu toate acestea, neexistînd o legislaţie precisă pînă în prezent, nu s-a renunţat la utilizarea arsenicalelor organice ca aditivi furajeri. Nici la animalele la care se administrează, ele nu sînt în toate condiţiile inofensive deşi nu au un efect carcinogen propriu-zis.

Toxicologie. În general se consideră că arsenicalele organice acţionează în ultimă instanţă similar cu cele anorganice. Cu toate acestea există unele diferenţe pe care le vom menţiona în cele ce urmează.

La porcine cel mai des se administrează *acidul arsanilic* (acidul 4-aminofenilarsonic) în cantitate de 45—100 ppm ca stimulent al sporului de greutate şi respectiv de 200—250 ppm în combaterea dizenteriei porcului. Accidentele cunoscute sînt consecinţa supradozajului, a unor raţii conţinînd 400—2 000 ppm, consumate timp de mai multe săptămîni sau 8 000 ppm în $2^1/_2$ zile.

Simptomatologie. La suinele care consumă furaje conţinînd acidul arsanilic în exces se constată inapetenţă, diaree, ataxie şi astazie precoce ; altele, manifestă incoordonare în mers şi/sau mers în manej. Cazurile cu evoluţie cronică prezintă şi amauroză.

Modificări anatomopatologice. Acestea constau în modificări degenerative ale tractului optic şi a altor nervi ; concentraţia hepatică şi renală de As este crescută (6 şi respectiv 3 ppm). Cu toate aceste modificări, îndepărtarea furajelor conţinînd acidul arsanilic în exces îngăduie recuperarea integrală a animalelor afectate în cîteva săptămîni rămînînd însă paguba provocată de pierderea de greutate. Acidul arsanilic trebuie îndepărtat din

hrană 5 zile înainte de sacrificare, pentru a permite eliminarea lui din țesuturi (Beeson, 1960).

La păsări se utilizează de asemenea, *acidul arsanilic și arsanilatul de sodiu* care determină spor de greutate și eficiență superioară a hranei. Concentrația admisă de acid arsanilic și respectiv de arsanilat de sodiu în furaje este de 0,03—0,04%. Se mai utilizează *carbarsona* (acidul p-ureidobenzenarsonic), ca aditivi în prevenția enterohepatitei infecțioase sau histomonozei ; nivelul admis în furaje este de 0,025—0,0375%. În același scop se mai întrebuințează *nitarsona* (acidul 4-nitrofenilarsonic) cu concentrația admisă în furaje de 0,02% și *roxarsona* (acidul 3-nitro-4-hidroxifenilarsonic), care ameliorează și sporul de creștere, eficiența hranei și producția de ouă, la un nivel admis de 0,005—0,01%. În exces, acești compuși pot deveni toxici, determinînd reducerea performanțelor productive și chiar îmbolnăviri mortale.

Simtomatologie. Depășirea moderată a concentrațiilor admise din oricare din acești compuși atrage după sine reducerea sporului de greutate. La dozaje superioare păsările manifestă la intervale de 1—2 săptămîni de la începutul administrării furajelor respective slăbiciunea membrelor, poziție de pinguin, tremurături ale capului, ochii închiși, evitarea deplasărilor, anorexie și paralizie.

Modificări anatomopatologice. Acestea sînt reprezentate de modificări degenerative ale sistemului nervos ; oasele au un conținut crescut de cenușă. La păsări, de asemenea, înlăturarea furajelor cu exces de arsenicale organice este urmată de vindecarea animalelor în cîteva săptămîni, dar pierderea economică este mai vădită la aceste specii datorită vieții lor scurte.

Scanned with OKEN Scanner

Cap. 4. INTOXICAȚII CU PESTICIDE

Sub denumirea de pesticide [1] sînt grupate o serie de substanțe chimice cu efect de distrugere în masă a dăunătorilor (insecte, fungi, buruieni, rozătoare, moluște etc.).

Alegerea unei substanțe pentru efectul pesticid este condiționată de efectele ei secundare directe asupra plantelor și animalelor și indirecte asupra omului. Se poate spune cu certitudine că toate pesticidele au efecte secundare nedorite asupra acestora, fie în condițiile utilizării în cantitățile recomandate în tratamentele fito-sanitare sau sanitar-veterinare, fie (și aceasta cu atît mai mult) în condițiile depășirii accidentale a acestor cantități.

În capitolul de față se prezintă toxicozele produse de pesticide cu cea mai largă folosire în țara noastră.

4.1. INTOXICAȚIA CU INSECTICIDE

Există un mare număr de substanțe chimice cu proprietăți insecticide care s-au folosit sau se mai folosesc pentru combaterea populației de insecte, începînd cu piretrinele (aduse din Asia, după expedițiile lui Marco Polo) și nicotina (extrasă din tutunul adus de exploratorii Lumii Noi) și sfîrșind cu insecticidele sintetice organice.

Există de asemenea, un mare număr de clasificări ale acestor substanțe, care nu se vor prezenta aici. Pentru rațiuni de ordin practic, capitolul de față se va limita în a prezenta pe larg efectul asupra macroorganismelor, a trei clase mari de insecticide sintetice organice : organoclorurate, organofosforice și compuși carbamici, cele mai eficiente și ca urmare cel mai larg folosite în prezent. În plus se prezintă intoxicația cu nicotină pentru importanța ei istorică.

4.1.1. INTOXICAȚIA CU INSECTICIDE ORGANOCLORURATE

În general, intoxicațiile cu organoclorurate se caracterizează prin excitabilitate crescută, tremurături musculare, slăbiciune, paralizie și convulsii ce evoluează în accese cu frecvență mai mare către exitus.

Etiologie. Din grupul substanțelor organoclorurate fac parte compuși alchilici, ciclici și aromatici substituiți cu unul sau mai mulți atomi de clor. Toxicitatea depinde atît de structura lor chimică, cît și de specia, rasa, vîrsta, starea fiziologică a animalului, de intensitatea stressului la care acesta este supus, de condițiile meteorologice etc. Toxicitatea cîtorva compuși organoclorurați este prezentată în tabelele 10 și 11.

[1] De la lat. *pestis* — flagel ; *caedere* — a omorî

Tabelul 10

Toxicitatea unor insecticide organoclorurate pentru animalele domestice [1]), animale de laborator[2]) şi animale sălbatice [3])

Insecticidul	Specia	Vîrsta sau sexul	Administrarea orală		Administrarea cutanată	
			Doză netoxică maximă unică mg/kg viu[4]	Doză toxică minimă mg/kg viu[5]	Doza netoxică maximă %	Doza toxică minimă[5]
1	2	3	4	5	6	7
DDT 1,1,1-triclor-2,2-bis (p-clorfenil) etan	viţel	1—2 săpt.	100	250	8	—
	bovine	adulte	250	500	8	—
	ovine	adulte	250	500	8	—
	capre	adulte	250	—	8	—
	şobolan		ECO[6])=5	DL_{50}=87	—	DL_{50}=2 000 mg/kg
	şoarece		—	DL_{50}=150	—	—
	iepure		—	—	—	DL_{50}=2 850 mg/kg
	cîine		ECO=400	—	—	—
	raţă sălbat.	3 luni F	—	DL_{50}>2 240	—	—
	fazan	3 luni F	—	DL_{50}=1 296	—	—
	porumbel	2 luni M	—	DL_{50}>4 000	—	—
TDE (DDD) 1,1-diclor-2,2-bis (p-clorfenil) etan	viţel	1—2 săpt.	100	250	8	—
	miel	1—2 săpt.	—	—	8	—
	oaie	adultă	1 000	—	8	—
	şobolan		ECO=100	DL_{50}=400	—	—
	şoarece		—	DL_{50}=2 500	—	—
	iepure		—	—	—	DL_{50}=4 000 mg/kg
Dieldrin 1,2,3,4,10,10-hexaclor-6,7-expoxi-1, 4,4a,5,6	viţel	1—2 săpt.	5	10	0,1	0,25%
	bovine	adulte	10	25	1	2%
	miel	2 săpt.	—	—	2	3%
	oaie	adultă	10	25	—	4%
	capră	adultă	—	DL_{50}=100	—	4%
Metoxiclor 1,1,1-triclor-2,2-bis (p-metoxifenil) etan	viţel	1—2 săpt.	250	500	8	—
	bovine	adulte	—	—	8	—
	ovine	adulte	1 000	—	8	—
	şobolan		ECO>100	DL_{50}=5 000	—	DL_{50}=6 000 mg/kg
	iepure		—	DL_{50}>6 000	—	—
	cîine		ECO> >4 000	—	—	—
	raţă sălbat.	3 luni M	—	DL_{50}>2 000	—	—

[1]) După Radeleff (1970).
[2]) După Kenaga şi Allison (1970).
[3]) După Tucker şi Crabtree (1970).
[4]) Doză maximă unică care n-a produs efect toxic.
[5]) Doza minimă unică ce a cauzat efecte toxice minime. Valorile date ca DL_{50} reprezintă doza ce a cauzat moartea a 50% din animalele testate.
[6]) ECO = expunere cronică orală, minimum 90 zile (ppm în hrană).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 10 (continuare)

1	2	3	4	5	6	7
Aldrin 1,2,3,4,10-hexaclor-1,4,4a,5,8,8a-hexahidro-1,4-endoexo-5,8-dimetannaftalen	viţel	1—2 luni	2,5	5	0,1	0,25%
	bovine	adulte	10	25	—	—
	ovine	3 săpt.	10	15	4	—
	capră	3 săpt.	—	—	4	—
	şobolan		—	DL_{50}=39	—	DL_{50}=80
	şoarece		—	DL_{50}=44	—	—
	cîine		—	DL_{50}=65	—	—
	iepure		—	DL_{50}=50	—	DL_{50}<150 mg/kg
	raţă sălbat.	3—4 luni F	—	DL_{50}=520	—	—
	fazan	3—4 luni F	—	DL_{50}=17	—	—
	prepeliţă	3—4 luni F	—	DL_{50}=7	—	—
Lindan 1,2,3,4,5,6-hexaclor ciclohexan (izomer gamma)	viţel	1—2 săpt.	2,5	5	0,025	0,05%
	bovine	6—8 luni	—	—	0,1	—
	bovine	adulte	10	25	0,1	0,25%
	miel	3 săpt.	—	—	—	0,15%
	ovine	adulte	10	25	0,15	—
	cal	adult	—	—	0,15	—
	porc	3 luni	—	—	1	—
	şobolan		ECO=50	DL_{50}=76	—	DL_{50}=500 mg/kg
	şoarece		—	DL_{50}=86	—	—
	iepure		—	DL_{50}=60	—	—
	cîine		ECO>15	DL_{50}=40	—	—
	raţă sălbat.	3—4 luni M	—	DL_{50}>2 000	—	—
Clordan 1,2,4,5,6,7,8,8-octaclor-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanindan	viţel	1—2 săpt.	10	25	1	1,5%
	bovine	adulte	75	90	2	—
	miel	3 săpt.	—	—	1,5	2%
	oaie	adultă	35	50	3	4%
	capră	adultă	—	—	3	4%
	cal	adult	—	—	1,5	—
	porc	adult	—	—	1,5	—
	şobolan		ECO>25	DL_{50}=283	—	DL_{50}=580 mg/kg
	iepure		—	—	—	DL_{50}<780 mg/kg
	raţă sălbat.	4—5 luni F	—	DL_{50}=1 200	—	—
7,8a-octahidro-1,4-endoexo-5,8-dimetannaftalen	cal	adult	—	25	1	—
	porc	8 săpt.	25	50	4	—
	şobolan		ECO=0,5	DL_{50}=40	—	DL_{50}=52 mg/kg
	şoarece		—	DL_{50}=38	—	—
	iepure		—	DL_{50}=45	—	DL_{50}=250 mg/kg
	cîine		—	DL_{50}=65	—	—
	raţă sălbat.	6—7 luni F	—	DL_{50}=381	—	—
	fazan	10—23 luni M	—	DL_{50}=79	—	—

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 10 (continuare)

1	2	3	4	5	6	7
	porumbel		—	$DL_{50}=27$	—	—
	vrabie	F	—	$DL_{50}=48$	—	—
	potîrniche	3—10 luni F	—	$DL_{50}=9$	—	—
Endrin 1,2,3,4,10,10-hexaclor-6,7-epoxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-1,4-endoendo-5,8-dimetannaftalen	capră	adultă	—	$DL_{50}=25$	—	—
	şobolan		—	$DL_{50}=3$	—	$DL_{50}=12$ mg/kg
	şoarece		ECO>1 —<25	—	—	—
	iepure		—	$DL_{50}=7$	—	$DL_{50}=60$ mg/kg
	raţă sălbat.	10—13 luni F	—	$DL_{50}=6$	—	—
	fazan	3—4 luni F	—	$DL_{50}=2$	—	—
	porumbel		—	$DL_{50}=2$	—	—
Heptaclor 1,4,5,6,7,8,8-heptaclor-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metaninden	viţel	1—2 săpt.	15	20	0,25	0,5%
	bovine	adulte	—	—	0,5	—
	ovine	adulte	25	50	4	—
	şoarece		—	$DL_{50}=68$	—	—
	şobolan		ECO=0,5	$DL_{50}=40$	—	$DL_{50}=119$ mg/kg
	iepure		—	—	—	$DL_{50}=2\,000$ mg/kg
	cîine		ECO=4	—	—	—
	raţă sălbat.	3 luni M	—	$DL_{50}=2\,000$	—	—
Toxafen (camfen clorat cu conţinut de 67—69% clor)	viţel	1—2 săpt.	5	10	0,5	0,7%
	bovine	adulte	25	35	2	4%
	oaie şi capră	adulte	10	25	1,5	4%
	cal, porc	adult	—	—	1,5	—
	şobolan		ECO=10	$DL_{50}=40$	—	$DL_{50}=600$ mg/kg
	şoarece		—	$DL_{50}=112$	—	—
	iepure		—	$DL_{50}<780$	—	$DL_{50}=780$ mg/kg
	cîine		ECO=400	$DL_{50}=15$	—	—
	raţă sălbat.	3—5 luni F	—	$DL_{50}=71$	—	—
	raţă sălbat.	1 săpt.	—	$DL_{50}=31$	—	—
	fazan	3 luni F	—	$DL_{50}=40$	—	—

Tabelul 11

Dozele toxice orale şi concentraţiile nepericuloase ale insecticidelor folosite prin împrăştiere (după Mc Girr, 1956)

Insecticidul	Metoda de aplicare	Viţel pînă la săpt.	Bovine adulte	Oi adulte	Porci adulţi	Capre adulte	Cai adulţi
DDT	doză orală unică mg/kg	—	450	200	200	200	200
	% maxim al concentraţiei substanţei împrăştiate	pînă la 5%					

Tabelul 11 (continuare)

Insecticidul	Metoda de aplicare	Viţel pînă la săpt.	Bovine adulte	Oi adulte	Porci adulţi	Capre adulte	Cai adulţi
Lindan	doza orală unică mg/kg	5	25	25	—	—	—
	% maxim al concentraţiei substanţei împrăştiate	0,025	0,1	1	1	—	0,5
Aldrin	doza orală unică mg/kg	2,5—5	10—25	10	—	—	—
	doza zilnică mg/kg	—	2—5	2—5	—	—	—
Dieldrin	doza orală unică mg/kg	5—10	10—25	25	25—50	—	25
	% maxim al concentraţiei substanţei împrăştiate	0,1—0,25	1—2	0,2—0,3 (miel)	4	4	1
Toxafen	doza orală unică mg/kg	5	—	25	—	50	—
	% maxim al concentraţiei substanţei împrăştiate	0,5	2	1,5	4	—	—
Clordan şi heptaclor	doza orală unică mg/kg	25	—	100	—	+	—
	% maxim al concentraţiei substanţei împrăştiate	0,5	2,3	2—3 (miel)	—	—	—

Animalele slabe şi în lactaţie, animalele de curînd vaccinate, care au suferit de curînd intervenţii chirurgicale (castrări, ecornări etc.) sau animale tinere, sînt de cîteva ori mai sensibile la intoxicaţie decît celelalte categorii.

De obicei toxicozele cu insecticide organoclorurate se produc accidental prin expunerea subiecţilor la cantităţi neobişnuit de mari de substanţe. O sursă comună, atît la animale cît şi la om, este toxicul adăugat din greşeală în raţie, în locul sării de bucătărie sau al altui mineral folosit în mod curent ca supliment furajer. Această confuzie rezultă din asemănarea fizică a substanţelor şi, evident, din neglijenţa stocării sau a manipulării toxicului.

Animalele intoxicate moarte, folosite în hrana altora sub formă de făină de carne, oase etc. pot fi o sursă toxică în special pentru porci şi păsări. De obicei, pe această cale se realizează expunerea cronică.

Sursa cea mai frecventă de contaminare cu doze mici este reprezentată de furajele recoltate de pe terenurile tratate contra dăunătorilor. Organoclorurate persistă în sol şi deci pot trece în furaje timp de cîţiva ani de la împrăştierea lor. Indirect, omul însuşi este astfel expus la intoxicaţia cronică prin consumul de carne, lapte, dar mai ales de unt şi smîntînă de la animale care, deşi nu manifestă simptome de intoxicaţie, concentrează toxicul în grăsimile lor tisulare.

O altă sursă de intoxicaţie cu insecticide organoclorurate este de natură iatrogenă, prin excesul de substanţă activă în preparatele terapeutice folosite pentru îmbăiere, datorită calculului greşit al concentraţiei sau administrarea orală accidentală a preparatelor insecticide.

Scanned with OKEN Scanner

Intoxicația acută poate avea loc și atunci cînd, ignorînd instrucțiunile, se folosește un preparat destinat tratării solului sau plantelor, la tratamentul unor animale.

Insecticidele depozitate la întîmplare, din neglijență, în locuri accesibile animalelor, împrăștierea lor neuniformă pe terenuri, stocarea în adăposturile animalelor sau în recipienții folosiți pentru alimentare sau adăpare constituie tot atîtea surse de intoxicație.

Patogenie. Calea de pătrundere în organism a organocloruratelor este în primul rînd cea digestivă. Însă datorită faptului că majoritatea organocloruratelor sînt liposolubile, ele pot pătrunde în organism și prin piele (aldrin, dieldrin, clordan etc.). Liposolubilitatea multora dintre ele este proprietatea care determină acumularea lor în depozitele de grăsime ale organismului și eliminarea prin lapte, în cantități periculoase pentru sugari și om. Mai mult, în cursul proceselor tehnologice de prelucrare a laptelui în smîntînă și unt, organocloruratele sînt concentrate, deci devin și mai periculoase. Odată pătruns în organism, la animalele lactante, insecticidul se concentrează rapid în lapte în decurs de cîteva ore sau zile de la consumul furajului contaminat și apoi rămîne la o concentrație în platou, caracteristică în funcție de insecticid și de concentrația lui în furaj (tab. 12).

Tabelul 12

Rata excreției în lapte a insecticidelor organoclorurate în raport cu concentrația acestora în furajele contaminate (după S a h a, 1969)

Insecticidul	Concentrația insecticidului în furaje (ppm)	Raportul mediu al concentrației insecticidului în lapte față de concentrația acestuia în furaj
Heptaclor epoxid	0,05—0,3	0,9—0,37
idem	0,005—0,02	0,56—0,21
Aldrin	1—40	0,39
Dieldrin	0,05—0,3	0,39
Endrin	0,05—0,3	0,07
DDT	0,05—0,3	0,03
DDT supus intemperiilor	0,023—4,0	1,08—0,15
Heptaclor	50—200	0,02
Toxafen	20—140	0,014
Metoxiclor	800—7 000	0,00023
Clordan	50—5 000	0,0016

Există relativ puține date în literatură privind excreția insecticidelor organoclorurate la animalele domestice. Datele sînt limitate la cîteva observații din teren, fără a fi însă fundamentate printr-un experiment riguros controlat. Timpul de înjumătățire al cîtorva insecticide la unele specii și categorii de animale se prezintă în tabelul 13.

S-a dovedit să rezidiile de Dieldrin din țesutul adipos se reduc prin administrarea DDT, care diminuează depunerea Dieldrinului circulant și provoacă eliminarea rapidă a celui depozitat în grăsime. Vitaminele liposolubile A, D și E par să reducă timpul de injumătățire al dieldrinului la bovinele la îngrășat ce au consumat accidental toxicul (H i r o n a k a, 1968).

Faptul că organocloruratele sînt depozitate de preferință în maniamente, prezintă riscul, în cazul mobilizării rapide a grăsimii (de exemplu

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 13

Timpul de înjumătățire ($T^1/_2$) estimativ al unor insecticide organoclorurate la animalele domestice

Insecticidul	Animalul	Testul	T 1/2 (zile)	Referința
Dieldrin	juninci	grăsime	85	Hironaka — 1968
	boi	grăsime	245	idem
	găini	grăsime	49	Liska și Stadelman—1969
	porci	grăsime	28	Dobson și col. — 1969
	vaci	smîntînă	22	Liska și Stadelman—1969
	vaci	idem	30	Moubry și col. — 1968
DDT	vaci	smîntînă	14—20	Moubry și col. — 1968
	găini	grăsime	49—56	Liska și Stadelman—1969
DDE	vaci	smîntînă	52	Fries — 1969

în cazul slăbirii rapide),ca toxicul să treacă în sînge și să producă toxicoza acută.

Există o mare varietate de compuși organoclorurați și prin urmare, o mare varietate de mecanisme. Dintre mecanismele de acțiune cunoscute cea mai mare parte se referă la insecte. Foarte puține informații științifice legate de mecanismul lor de acțiune asupra păsărilor și mamiferelor sînt la îndemîna celor interesați la ora actuală. Inițial s-a pus problema cunoașterii toxicității acute a organocloruratelor pentru păsări și mamifere. Din 1942 cînd DDT-ul a fost patentat și 1945, cînd a fost lansat pe piață ca insecticid, au apărut în plus o serie de alte probleme ce n-au putut fi anticipate, rezultate din consumul său de durată cum ar fi : sporirea biologică a concentrației organocloruratelor, inducția enzimatică, reziduurile organoclorurate din mediu, subțierea cochiliei oului.

Aspecte principale care privesc economia animală și care prezintă importanță pentru specialistul zooveterinar sînt foarte numeroase. Astfel, mecanismul de acțiune al insecticidelor organoclorurate cu excepția DDT, este necunoscut. În general, organocloruratele sînt stimulente sau depresoare ale sistemului nervos central. Cel mai important efect al DDT-ului asupra organismului păsărilor și mamiferelor este reprezentat de tremurăturile musculare fasciculare. Încă de la început s-a cunoscut că DDT-ul sporește excitabilitatea fibrei nervoase și diminuează pragul de membrană pentru potențialul de acțiune, odată ce nervul este stimulat avînd loc o salvă de potențiale de acțiune. Aceasta explică de ce apar tremurăturile musculare generalizate în intoxicția cu DDT. Studii mai recente pe axoni gigantici au arătat că DDT-ul încetinește întreruperea curentului de membrană a ionilor de sodiu și inhibă deschiderea curentului de membrană a ionilor de potasiu (Narahashi — 1969). Pentru a înțelege efectul DDT-ului, reamintim că atunci cînd o membrană normală a nervului este stimulată, se produce o deplasare rapidă a ionilor de sodiu spre interiorul acesteia, ce durează 1—2 milisecunde, urmată de o deplasare a ionilor de potasiu în sens opus, pentru a readuce membrana la potențialul de repaus. Prin urmare *DDT*-ul determină sporirea sarcinii pozitive la interiorul

membranei nervoase și astfel scade pragul (parțial depolarizat) pentru producerea unui nou potențial de acțiune. Dacă efectul devine suficient de puternic, atunci membrana fibrei nervoase va fi în permanență depolarizată. Nervii senzitivi sînt mai afectați de *DDT* decît nervii motori. Tremurăturile musculare ce apar în intoxicația cu *DDT* sînt rezultatul efectelor locale asupra fibrelor nervoase și stimulării reflexelor medulare, deoarece ele apar atît la animalele decerebrate, cît și la cele decerebelate. În orice caz, *DDT* afectează și encefalul la animalele intacte, fapt ilustrat de descreșterea activității de undă de joasă frecvență și tendința de alterare a traseului undelor de înaltă frecvență pe electroencefalogramă. Efectul durează o perioadă de ordinul zilelor sau săptămînilor după ce a încetat expunerea la DDT.

Convulsiile, cel puțin în cazul dieldrinului se pare că sînt rezultatul creșterii concentrației de amoniac în sistemul nervos ca rezultat al diminuării sintezei de glutamină (O m e r, 1971).

Tulburările morfopatologice asociate toxicozei cu organoclorurate sînt minime și nespecifice : ușoară tumefacție a organelor, hemoragii slabe, mai ales în cord (pe endo- și epicard), congestie pulmonară, edem pulmonar, congestie și edem cerebral și medular.

Expunerea cronică la organoclorurate cauzează degenerescență grăsoasă a celulelor hepatice, marginația granulelor citoplasmatice, hipertrofie hepatocitară, sporirea reticulului endoplasmatic neted, sporirea lipoizilor citoplasmatici.

La șobolan, testele funcționale hepatice sînt modificate, cînd DDT-ul este administrat în hrană la o concentrație de 400 ppm, iar necroza hepatică se produce cînd concentrația acestuia este de 1 000 ppm.

Suprarenala cîinelui este sensibilă la DDT. Atrofia corticosuprarenalei are loc fără nici un efect asupra medularei și nu implică modificări ale hipofizei. Izomerul o,p'-DDD pare să blocheze conversiunea mitocondrială a colesterolului la pregnenolonă, conversiunea reglată de ACTH (H a r t și S t r a w, 1971). Datorită acestui efect, o, p'-DDD se folosește la tratamentul sindromului lui Cushing.

— Insecticidele organoclorurate traversează atît bariera hematoencefalică cît și cea placentară.

— *Sporirea biologică a concentrației organocloruratelor*. Prin aceasta se înțelege creșterea concentrației unui nivel relativ scăzut de substanță din mediu în plante sau animale, componente ale lanțului biologic al hranei. Fenomenul nu este caracteristic doar pentru organoclorurate, ci și pentru alte substanțe liposolubile persistente.

Astfel într-o experiență s-a introdus într-un lac organocloruratul DDD în concentrație de 0,02 ppm. După aproximativ un an concentrația DDD în plancton a fost 10 ppm, în peștele mic 900 ppm, iar în peștele mare și păsări ihtiofage concentrațiile depășeau 2 000 ppm (H u n t și B i s h c h o f f, 1960).

Aceste fenomen trebuie cunoscut de medicul veterinar pentru că vacile de lapte, de exemplu, care se află aproape de capătul superior al lanțului biologic al hranei, pot concentra și mai mult insecticidele în lapte. În mod similar păsările concentrează organoclorurate în grăsimile din ou.

— *Inducția enzimatică*. În privința inducției enzimatice realizată de organoclorurate s-a dovedit de exemplu că dieldrinul și heptaclorul sînt cei

mai buni inductori enzimatici la şobolani. Concentraţia de 1 ppm în hrana acestora induce activitatea aldrinepoxidazei. DDT-ul este de asemenea un bun inductor pentru hexobarbitaloxidază la o concentraţie de 2—2,5 ppm în hrană.

Cele mai multe organoclorurate induc activitatea enzimatică la concentraţii ce depăşesc 5 ppm.

Inducţia enzimatică are drept consecinţă sporirea distrugerii în organism atît a substanţelor exogene, cît şi a substanţelor endogene (metaboliţi, hormoni etc.). Fenomenul deci prezintă o deosebită importanţă practică. Se pune întrebarea, fără a i se putea da răspunsul la ora actuală, pînă la ce nivel concentraţiile pesticidelor reziduale în organismul animal şi uman sînt nepericuloase, deci care este concentraţia lor minimă care ar putea spori catabolismul hormonilor sau al altor metaboliţi fiziologici ce ar putea determina starea de boală sau scăderea producţiei.

Subţierea cochiliei oului. S-a stabilit la unele păsări o legătură între DDT şi metaboliţii săi şi reducerea grosimii cochiliei oului. De asemenea, s-a stabilit că nici DDT şi nici DDE nu au o mare influenţă asupra grosimii cochiliei ouălelor la galinacee (găini, fazani), cu condiţia ca în raţia acestora să existe cantităţi suficiente de săruri de calciu. Totuşi, dacă concentraţiile de DDT sînt mari, se produce o oarecare subţiere a cochiliei. La palmipede, DDE produce subţierea cochiliei chiar dacă în raţie se administrează cantităţi normale de săruri de calciu. De exemplu concentraţia de 10—30 ppm în raţie reduce grosimea cochiliei cu 15—25%. Mecanismul de acţiune în cazul acestui fenomen nu este cunoscut în prezent. S-au avansat teorii ce nu s-au verificat experimental ca : inhibiţia anhidrazei carbonice de către DDE, stimularea mecanismului de feed-back al hipotalamusului de către o, p'-DDT (substanţă estrogenică) care ar determina inhibiţia mecanismelor hormonale în producerea oului etc.

Reziduurile organoclorurate în plante. Contaminarea plantelor se realizează prin translocarea insecticidelor din sol. Organocloruratele trec în plante fie prin procesul fiziologic de hrănire (ascendent), fie prin precipitarea particulelor de praf care poartă insecticidul pe suprafaţa plantei (descendent).

Există numeroase cercetări privind concentraţiile reziduale ale organocloruratelor în plante ca : sfeclă de zahăr, cartofi, destinate consumului uman în special. Din păcate, date similare pentru plantele furajere sînt mult mai sărace şi fragmentare (tab. 14 şi 15). În general, se ştie că reziduurile sînt mai mici în seminţe decît în partea ierboasă a plantelor (tab. 16).

Tabelul 14

Reziduurile medii de insecticide organoclorurate în boabele de porumb şi soia — ppm

(după D u g g a n — 1968)

Insecticidul	Porumb boabe	Soia boabe	Ulei de soia	Şrot de soia
DDT	0,007	0,006	0,015	0,085
TDE	0,003	urme	0,006	urme
DDE	urme	urme	0,002	0,001
Dieldrin	0,001	0,002	0,013	urme
Toxafen	—	0,004	0,024	—

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 15

Persistența heptaclorului în fînul de lucernă (după E n g e l și col. — 1965)

Timpul de la ultimul tratament cu insecticid (ani)	N	Reziduul de heptaclor (ppm)
3	56	0,017
2	258	0,05
1	934	0,181
0,5	45	0,416

Tabelul 16

Translocarea dieldrinului din sol de către porumb (după B e e s t m a n și col. 1969)

Concentrația dieldrinului în sol	1 ppm	5 ppm
Partea plantei :	Reziduul dieldrinului în plantă — (ppb) +)	
Frunze ($^1/_2$ superioară a plantei)	20—30	30—180
Tulpină ($^1/_2$ superioară a plantei)	10—160	30—220
Știuleți	10—30	30—110
Frunze ($^1/_2$ inferioară)	10—500	110—1 200
Tulpină ($^1/_2$ inferioară)	100—3 920	520—10 910
Pănuș	10—40	30—90
Cocean (ciocălău)	40—80	130—270
Boabe	4—10	20—40

+) Părți pe miliard

Simptomatologie. Simptomele determinate de insecticidele organoclorurate pătrunse în organism în doze toxice se caracterizează în primul rînd prin excitația sau depresiunea sistemului nervos central. Toxicoza are prin urmare o evoluție în accese cu manifestări de tip neuromuscular. Intensitatea simptomelor depinde de cantitatea de substanță activă pătrunsă în organism, natura și cantitatea solventului, de gradul de absorbție a principiului toxic major care este proporțional cu cantitatea de grăsimi din tractusul digestiv, ca și de factorii individuali menționați anterior (specie, rasă, vîrstă etc.).

De obicei este puțin probabil ca un singur subiect să prezinte întreaga gamă de simptome, dar practic simptomele exteriorizate sînt suficiente (mai ales cînd toxicoza apare în masă) pentru a fi încadrate într-un sindrom definit de intoxicație cu organoclorurate. Se descriu două sindroame ale intoxicației cu organoclorurate : sindromul acut și sindromul cronic.

S i n d r o m u l acut. Instalarea simptomelor în acest caz are loc într-un interval cuprins de la cîteva minute la cîteva zile după expunere, cel mai frecvent în primele 24 de ore. Semnele pot apare în mod progresiv sau, dimpotrivă, brusc, în ultimul caz toxicoza avînd un caracter exploziv.

La început, subiectul poate fi speriat, hipersensibil sau chiar furios. Curînd apar tremurături fasciculare ale musculaturii faciale și cervicale, apoi spasme ale pleoapelor, fasciculații ale musculaturii trenului anterior și apoi

ale trenului posterior, care pot fi intermitente sau continue. Adesea se produc crize de contractură tonică sau clonică întrerupte de fenomene depresive corticale.

— În faza de excitație corticală, animalul prezintă incoordonare în mers, halucinații, mers în manej sau rătăcește fără rost în adăpost (fig. 19). Alteori animalul se deplasează înapoi (retropulsie), se oprește în poziția „cîinelui șezînd", piruetează în această poziție, după care cade în decubit lateral și intră în convulsii (extensia forțată, pedalări — fig. 20 și 21).

— În faza de inhibiție corticală, subiectul prezintă atitudini pasive: emprostotonus, ortotonus sau opistotonus, sprijinirea sternului pe sol în timp ce membrele posterioare se sprijină normal (fig. 22).

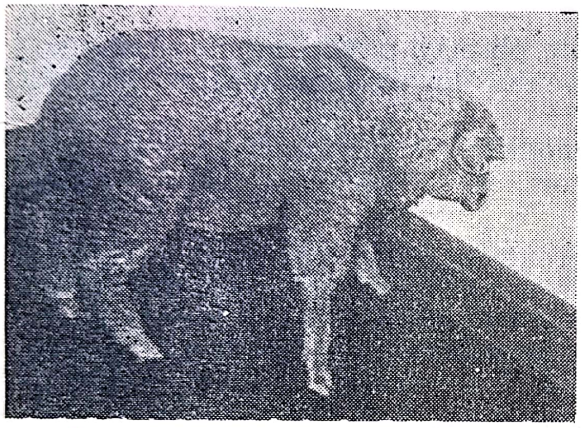


Fig. 19. Intoxicația cu organoclorurate. Faza de excitație corticală.

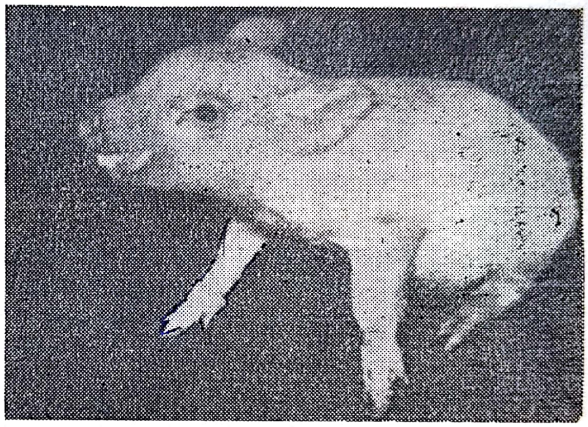


Fig. 20. Intoxicația cu organoclorurate. Piruetare în poziția „cîinelui șezînd". Se observă spumozități la gură.

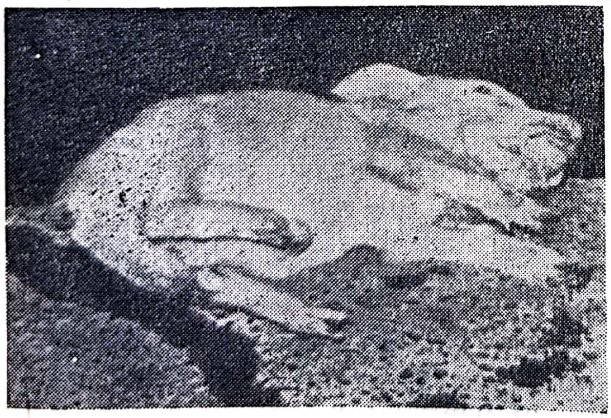


Fig. 21. Intoxicația cu organoclorurate. Pedalare în decubit lateral.

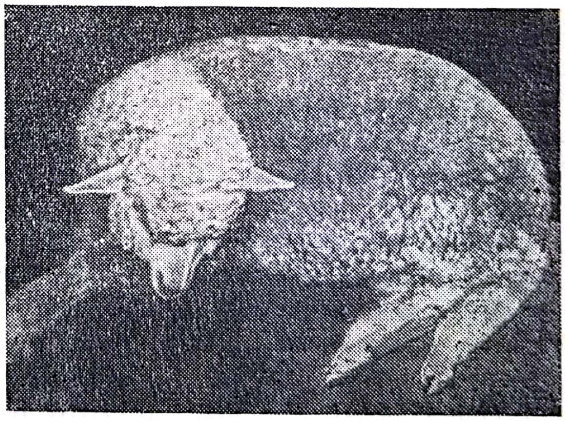


Fig. 22. Intoxicația cu organoclorurate. Faza de depresiune corticală.

La unele animale se pot observa masticații în gol timp de ore sau zile și spumozități la nivelul gurii. Unii subiecți intră în comă și rămîn astfel pînă la moarte, alții pot să-și revină pentru o perioadă variabilă.

— Anumite monogastrice de obicei vomită. Materialul vomitat poate avea mirosul preparatului toxic ingerat, intensitatea mirosului depinzînd de cantitatea de toxic ingerată și de temperatura conținutului.

Scanned with OKEN Scanner

Pe lîngă aceste manifestări neuromusculare mai există și alte semne care reflectă alterarea marilor funcțiuni : tulburarea activității cardiace (tahicardie, aritmie, puls slab etc.), dispneea, hipertermia (determinată atît de hiperchinezie cît și de excitația centrului termic din sistemul nervos central).

Sindromul cronic. Acesta diferă de cel acut doar prin intensitatea exteriorizării simptomelor și prin modul lor insidios de instalare. La început se observă inapetența, atonia prestomacelor, slăbirea, tremurăturile musculare intermitente la nivelul capului și gîtului, accese convulsive întrerupte de pauze mari de liniște generală, apoi pareze, paralizii, depresiune nervoasă și moarte. Unii subiecți pot prezenta dermatoză și diaree.

Îndepărtarea sursei toxice duce la vindecare cu convalescență îndelungată.

Cînd animalele slăbesc rapid se poate observa o acutizare a simptomatologiei datorită eliberării rapide a toxicului din maniamente, de cele mai mute ori cu sfîrșit letal.

Modificări anatomopatologice. Atît modificările macro- cît și cele microscopice sînt necaracteristice, iar uneori, în forme cu evoluție rapidă lipsesc.

În forma acută, cadavrul poate prezenta contuzii mai ales la nivelul eminențelor osoase, hemoragii mai mult su mai puțin întinse. Mucoasa digestivă este parțial congestionată, mai rar necrozată, poate prezenta hemoragii în zonele de contact cu insecticidul. În pulmon, rinichi, ficat se observă congestii.

În forma cronică cadavrele sînt emaciate, deshidratate. Ficatul prezintă pe lîngă tulburarea circulatorie și degenerescența galbenă. Rinichii sînt congestionați, iar pe suprafață și în secțiune pot prezenta zone hemoragice și necrotice.

Microscopic leziunile hepatice cele mai frecvente sînt încărcarea grasă a hepatocitelor, marginația granulelor citoplasmatice, hipertrofia celulară, sporirea reticulului endoplasmatic neted.

La cîine s-a observat atrofia corticalei suprarenale.

Diagnostic. Diagnosticul se pune pe baza coroborării simptomelor cu datele necropsice și anamnetice și se confirmă prin examen biochimic.

În orice situație în care simptomele primare ale bolii sînt crizele convulsive și tremurăturile musculare fasciculare manifestate de un număr de animale într-o colectivitate se justifică considerarea în diagnosticul diferențial și a toxicozei cu organoclorurate.

Absența unor leziuni definite la examinarea cadavrelor, în afara congestiei, hemoragiilor sau necrozelor în organele parenchimatoase și pe mucoasa digestivă poate constitui un indiciu pentru toxicoza cu organoclorurate.

Analiza chimică (cromatografia în fază de lichid-gaz) a probelor de ficat, rinichi, conținut gastric, grăsime și păr confirmă *expunerea la pesticide*. Trebuie subliniat că doar simpla prezență a insecticidului, oricare ar fi el, în țesuturi este necesară dar nu suficientă pentru confirmarea diagnosticului de intoxicație cu organoclorurate.

Așadar, indicația anamnetică sau constatarea obiectivă că animalele au fost expuse la un insecticid organoclorurat asociată cu simptomatologia predominent neuromusculară, cu un tablou anatomopatologic nespecific și

Scanned with OKEN Scanner

cu rezultatul pozitiv al analizei chimice pentru organoclorurate a probelor de ficat, rinichi, stomac și encefal considerate ca un tot pot da garanția unui diagnostic cert.

Chiar în aceste condiții se impune diagosticul diferențial cu encefalitele infecțioase sau nespecifice, intoxicația cu plumb, formele nervoase de coccidioză și cetoza la bovine, intoxicația cu NaCl și boala lui Aujeszky la porc, intoxicația cu stricnină, fluoroacetat, turbarea la cîini și pisici, enterotoxiemiile, nevroza cerebrocorticală și alte encefaloze etc.

Evoluția. În forma acută, caracteristic din punct de vedere evolutiv este manifestarea în accese a toxicozei, accese ce se repetă la intervale de timp cu atît mai scurte cu cît boala evoluează către exitus. Cea mai mare parte a animalelor intoxicate moare datorită insuficienței respiratorii și circulatorii.

Forma cronică se caracterizează printr-o evoluție insidioasă cu simptome necaracteristice la început. În cursul acesteia sînt posibile acutizări cu evoluție gravă și rapidă către exitus la animalele care slăbesc brusc, fie datorită inapetenței prelungite determinată de toxicoza însăși, fie datorită unor boli intercurente.

Prognosticul. Acesta este rezervat în formele cronice și grav în formele acute. Gravitatea simptomatologiei nu indică întotdeauna gravitatea prognosticului. Există animale care se însănătoșesc după o simptomatologie foarte alarmantă ; există altele care mor după o simptomatologie ștearsă sau chiar după o însănătoșire aparentă de 2—3 săptămîni. S-au observat cazuri cînd intoxicația s-a manifestat prin cîteva accese convulsive care s-au remis complet în cîteva ore, dar și cazuri cu simptomatologie alarmantă care a impus sacrificarea de necesitate a întregului lot de animale intoxicate.

Tratamentul. Deoarece nu se cunoaște mecanismul exact prin care insecticidele organoclorurate produc toxina nu s-a putut găsi încă antidotul specific. Tratamentul va fi deci simptomatic.

Deoarece principala manifestare a sindromului toxic este hiperchinezia, se recomandă calmarea subiecților cu : barbiturice (0,01—0,015 g/kg corp i. m.) la carnivore ; barbiturice, cloral hidrat (0,1 g/kg corp, sol. 10%) la animale mari.

Dacă expunerea la toxic a fost transcutanată se recomandă spălarea suprafeței corpului cu detergent. Cînd expunerea a fost orală este indicată spălătură gastrică la monogastrice și administrarea purgativelor saline sau ale intestinului gros la monogastrice și poligastrice : sulfat de magneziu, istizin la bovine, ovine, cabaline și porcine, fenolftaleină (Ciocolax) la carnivore. Se contraindică folosirea laptelui sau a purgativelor uleioase, care favorizează absorbția organocloruratelor ; excepție face uleiul de parafină care se absorbe în cantități neglijabile în intestin).

În timpul convalescenței, care este de lungă durată (10—14 zile), se recomandă tratamentul de susținere a marilor funcțiuni. Insuficiența cardiacă (determinată în special de fibrilația ventriculară) se combate cu tonice cardiace, analeptice cardiorespiratorii în dozele obișnuite. Se recomandă rehidratarea și resalinizarea animalelor.

Dieta trebuie să completeze tratamentul. Se vor scoate din rație furaje bogate în grăsimi și glucide (șroturi, concentrate). Se recomandă fînul de bună calitate sau lucerna verde recoltate din zonele necontaminate.

Animalele bolnave trebuie ţinute în locuri liniştite, curate, aerisite şi să fie protejate de excitanţi puternici (zgomote, lumină vie etc.).

Decontaminarea animalelor. Unul dintre obiectivele principale ale medicului veterinar după precizarea diagnosticului este de a găsi şi înlătura sursa de contaminare, ceea ce nu este întotdeauna uşor.

–În cazul contaminării transcutanate se recomandă spălarea corpului animalelor cu apă caldă şi detergenţi. Dacă sursa este reprezentată de furaje acestea vor fi înlăturate de la consum. Furajarea se va face din surse necontaminate pentru a favoriza detoxificarea.

–Operaţiunea de detoxificare implică desigur cheltuieli suplimentare (scoaterea furajelor contaminate, procurarea furajelor salubre etc.), dar acestea sînt justificate pe deplin de recuperarea pierderilor posibile în situaţia în care nu s-ar face şi evident de înlăturarea riscurilor de contaminare a oamenilor ce consumă carnea şi laptele animalelor intoxicate.

– Asocierea cărbunelui activat şi fenobarbitalului a dus la scurtarea perioadei de detoxificare de organoclorurate la unele categorii de animale.

Cărbunele activat administrat per os se foloseşte pentru calităţile sale adsorbante, reţinînd toxicul la suprafaţa particulelor, împiedicînd astfel absorbţia şi reabsorbţia acestuia în orgnism.

– Fenobarbitalul, administrat de asemenea per os este folosit pentru efectul său stimulant asupra enzimelor microzomale hepatice (efect inductiv) care ridică rata detoxificării de organoclorurate. În tabelul 17 se prezintă rezultatele unor scheme terapeutice bazate pe acest procedeu pentru unele specii şi categorii de animale.

Tabelul 17

Administrarea în hrană a fenobarbitalului (f) şi cărbunelui (c) pentru sporirea excreţiei reziduurilor organoclorurate la porc şi vaci de lapte

Insecticidul	Specia	Tratamentul	Efectul	Referinţa
Dieldrin	porc	100 g (f)/tonă furaj 250 g (c)/cap/zi	Scurtează eliminarea toxicului cu 50%	Dobson şi col. – 1971
	vaci	10 mg (f)/kg viu+ 0,91 kg (c) pe cap/zi	idem	Braund şi col. – 1971
Dieldrin, DDT, DDE	idem	1 g (c)/cap/zi	Nici un efect	Fries şi col. – 1970
Dieldrin, DDE	idem	5 g (f)/cap/zi	Scurtează eliminarea ptr. DDE 25% şi ptr. dieldrin 50%	Fries şi col. – 1971
DDT	idem	5 mg (f)/kg/zi	Răspuns trecător	Alary şi col. – 1971
Dieldrin, DDT	idem	5 g (f)/cap/zi timp de 14 zile	Nici un efect	Fries şi col. – 1971

Scanned with OKEN Scanner

S-au mai încercat şi alte tratamente dietetice sau medicamentoase pentru sporirea ratei detoxificării. Asigurarea unei raţii bogate în proteine în timpul năpîrlirii a sporit eliminarea de DDT. Administrarea în condiţii experimentale (doar pe 7 cazuri) de vitamină A 1 000 000 U. I., vitamină D_2 100 000 U. I. şi vitamină E 100 U. I. a determinat sporirea excreţiei dieldrinului la juninci şi tăuraşi (B u c k şi colab. 1974).

Profilaxia. Profilaxia intoxicaţiei cu organoclorurate constă în controlul riguros al depozitării, manipulării şi utilizării toxicelor. În general, toxicoza acută se datoreşte greşelilor de depozitare şi manipulare, dar aceasta, din fericire, este foarte rară. Pericolul cel mai mare, atît în privinţa intoxicaţiei acute, cît mai ales în privinţa intoxicaţiei cronice, îl prezintă utilizarea abuzivă a organocloruratelor pentru tratamente fitosanitare şi mai puţin pentru cele sanitar-veterinare, fără respectarea integrală a recomandărilor tehnice. Depăşirea cantităţilor recomandate a se aplica pe unitatea de suprafaţă, împrăştierea neuniformă pe teren, păşunarea animalelor în zonele recent tratate, adăparea acestora din surse de apă neamenajate (bălţi, iazuri, ochiuri de apă etc.), care după ploi pot concentra toxicele, sînt greşeli care trebuie prevenite de specialistul veterinar. Atragem atenţia asupra practicii greşite de a se îmbăia viţeii cu soluţie de entomoxan ceea ce duce la accidente grave. (Dealtfel entomoxanul a fost scos din arsenalul terapeutic veterinar).

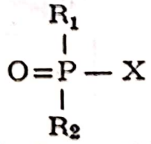
Un aspect important al profilaxiei toxicozelor cu organoclorurate este analiza chimică a oricăror furaje nou introduse în unitate, fie recoltate de pe terenuri cunoscute ca fiind tratate din unitatea în cauză, fie cumpărate din alte unităţi.

Concluzia ce se desprinde din cele prezentate anterior este că profilaxia toxicozei cu organoclorurate şi nu numai aceasta, implică colaborarea tuturor specialiştilor dintr-o unitate cu profil agrozootehnic în vederea coordonării tehnologiilor privind utilizarea unor astfel de substanţe.

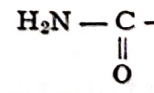
4.1.2. INTOXICAŢIA CU INSECTICIDE ORGANOFOSFORICE ŞI DERIVAŢI CARBAMAŢI

Toxicoza determinată de insecticidele organofosforice şi carbamaţi se caracterizează prin hiperfuncţie digestivă, determinată de creşterea tonusului neurovegetativ parasimpatic, asociată cu manifestări nervoase ca excitaţia şi inhibiţia corticală, hiperchinezia sau hipochinezia etc.

Etiologie. Substanţele organofosforice sînt esteri ai acidului fosforic sau ai derivaţilor lui de forma (1) în care R_1 şi R_2 sînt radicali alchilici, oxialchilici sau aminoalchilici, iar X un radical acid organic sau anorganic.

(1) 

Carbamaţii folosiţi ca insecticide sînt derivaţi alchilici sau arilici ai acidului carbamic de forma (2).

(2) 

Ca şi în cazul insecticidelor organoclorurate, toxicitatea organofosforicelor şi derivaţilor carbamici depinde atît de particularităţile individuale ale animalului, cît şi de condiţiile de mediu, în primul rînd de intensitatea stressului la care animalele sînt supuse (tab. 18). Fenotiazina şi dozele mari de vita-

Tabelul 18

Toxicitatea unor insecticide organofosforice şi carbamaţi pentru animale domestice [1]), de laborator [2]) şi sălbatice [3])

Insecticidul	Specia	Vîrsta sau sexul	Administrare orală		Administrare cutanată	
			Doza netoxică maximă unică mg/kg [4])	Doza toxică minimă mg/kg [5])	Doza netoxică maximă %	Doză toxică minimă [6])
1	2	3	4	5	6	7
Tetron (Tepp) (tetraetilpirofosfat)	şobolan			DL_{50}=0,5		mg/kg
	iepure					DL_{50}=2 mg/kg
	raţă sălbat.	3—4 luni M		DL_{50}=5,5		
	fazan	idem		DL_{50}=4,2		DL_{50}=5
Neguvon (dimetil (2, 2,2-triclor-1-hidroxietil) fosfonat)	viţel	1—2 săpt.	5	10	1	
	bovine	adulte	50	75	2	
	cal	adult		100		
	ovine	adulte		100		
	şobolan		ECO<100	DL_{50}=450		DL_{50}=2 000 mg/kg
	iepure					DL_{50}=5 000 mg/kg
Diclorvos (2,2-diclorvinil-metilfosfat)	viţel	1—2 săpt.		10		
	bovine	adulte			1 pulbere totală 60 g	
	cal, oaie	adulte		25	2 soluţie totală 200 ml	
	şobolan		ECO<50	DL_{50}=25		DL_{50}=59 mg/kg
	raţă sălbat.	5—7 luni		DL_{50}=7,8		
	fazan	3 luni M		DL_{50}=9		
Fosdrin (metil-3-hidroxi-alfa-crotonat-dimetilfosfat)	şoarece			DL_{50}=8		
	iepure					DL_{50}=13 mg/kg
	raţă sălbat.	6—7 luni F		DL_{50}=4,6		
	fazan	3 luni M		DL_{50}=1,4		

[1]) După Radeleff (1970).
[2]) După Kenaga şi Allison (1970).
[3]) După Tuckler şi Crebtree (1970).
[4]) Doza maximă unică care n-a produs efect toxic.
[5]) Doza minimă unică ce a cauzat efecte toxice minime. Valorile date ca DL_{50} reprezintă doza ce a cauzat moartea a 50% din animalele testate.
[6]) ECO = expunere cronică orală, minimum 90 zile (ppm în hrană).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 18 (continuare)

1	2	3	4	5	6	7
Fosdrin (metil-3-hidroxi-alfa-crotonat-dimetilfosfat)	şoarec iepure raţă sălbat. fazan	 6—7 luni F 3—4 luni M	 	DL_{50}=8 DL_{50}=4,6 DL_{50}=1,4	 	 DL_{50}=13 mg/kg
Azodrin (3-hidroxi-N-metil-cis-crotonamidă-dimetilfosfat)	capră şobolan iepure fazan raţă sălbat. porumbel curcă	1 an 7—8 luni F 4—10 luni M adult adult	 ECO=1,5 	DL_{50}=20 DL_{50}=21 DL_{50}=2,8 DL_{50}=4,8 DL_{50}=2,8 DL_{50}=1	 	 DL_{50}=35 mg/kg DL_{50}=30 mg/kg
Bidrin (3-hidroxi-N, N-dimetil-ciserotonamidă, dimetilfosfat)	şobolan şoarece iepure raţă sălbat. fazan porumbel	 2 luni M idem adult	 ECO=1,5 	DL_{50}=22 DL_{50}=15 DL_{50}=4,2 DL_{50}=3,2 DL_{50}=2	 	 DL_{50}=225 mg/kg
Systox amestec de O,O-dietil-S (şi O)-(etiltio) etil fosforotionaţi	capră şobolan iepure raţă sălbat. fazan porumbel	 3 luni M 2 luni F adult	 ECO=1 	DL_{50}=8 DL_{50}=2 DL_{50}=7,2 DL_{50}=8,2 DL_{50}=8,5	 	 DL_{50}=8 mg/kg DL_{50}=2 mg/kg
Thimet O,O-dietil-S (etiltio) metil fosforoditionat	viţel bovine porc şobolan raţă sălbat. fazan	1—2 săpt. adulte 2 luni 3—4 luni F 3—4 luni F	0,1 0,5 2 	0,25 1 5 DL_{50}=1 DL_{50}=0,6 DL_{50}=7,1	 	 DL_{50}=2 mg/kg
Malation dietilmercaptosuccinat, S-ester cu O,O-dimetilfosforoditionat	viţel bovine ovine cîine	1—2 săpt. adulte adulte adult	10 50 50 ECO=100	20 100 100 	0,5 2 1 2	1%

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 18 (continuare)

1	2	3	4	5	6	7
Malation dietilmercaptosuccinat, S-ester cu O,O-dimetilfosforoditionat	şobolan şoarece iepure			DL_{50}=885 DL_{50}=720		DL_{50}=4 000 mg/kg DL_{50}=4 100 mg/kg
Ethion (O,O,O″,O′,-tetraetil-S,S′-metilenfosforoditionat)	viţel bovine ovine capră şobolan iepure	1—2 săpt. adulte adulte adultă adult		25 DL_{50}=13	0,25 0,25 0,5 0,25	0,5% 0,5% 1% letal 0,5% DL_{50}=915 mg/kg DL_{50}=515 mg/kg
Dimetoat (O,O-dimetil-S-metilcarbamoilmetil) fosforodionat	viţel bovine ovine cal şobolan şoarece iepure cîine	adult	10 50 ECO=5	5 15 50 60 DL_{50}=155 DL_{50}=60 DL_{50}=300 DL_{50}=400	1 1 1	DL_{50}=150 mg/kg
Ronnel (O,O-dimetil-O-2,4,5-triclorfenilfosforoditionat)	viţel bovine ovine cal şobolan şoarece cîine iepure	1—2 săpt. adulte adulte adult	100 100 110 ECO=10 ECO=100	125 125 400 DL_{50}=906 DL_{50}=2 000 DL_{50}>100 DL_{50}=640	2,5 2,5	DL_{50}=1 000 mg/kg
Ruelen (4-terţ-butil-2-clorfenil-metil-metil fosforamidat	viţel bovine ovine capre porci cal şobolan iepure cîine	1—2 săpt. adulte adulte adulte adult adult	25 150 25 ECO=10	50 100 200 100 15 50 DL_{50}=660 DL_{50}=490 DL_{50}=>1 000	1,5 0,5	2% 1,5% 5% 2,5%
Fenthion (O,O-dimetil-O [4-metiltio)-m-tolil]-fosforotionat	viţel bovine ovine capră cal şobolan	1—2 săpt. adulte adulte adultă adult	20 25 20 ECO=2	25 50 (letal) DL_{50}=178	0,25 0,5	0,25% DL_{50}=275 mg/kg

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 18 (continuare)

1	2	3	4	5	6	7
Fenthion (O,O-dimetil-O [4-metiltio)-m-tolil]-fosforotionat	rață sălbat. fazan porumbel	4 luni F adult F		DL_{50}=5,9 DL_{50}=18 DL_{50}=4,6		
Famphur (O-[(p-dimetilsulfamoil) fenil]-O,O-dimetil-fosforotionat	viţel bovine ovine cal şobolan şoarece iepure cîine	1—2 săpt. adulte adulte adult	10 50 50 50 ECO=1 ECO=4	10 50 100 DL_{50}=35 DL_{50}=30	2 000 mg/kg	DL_{50}=1 460 mg/kg
Metil trithion S-[(p-clor-feniltio) metil] O,O-dimetil-fosforoditionat	viţel bovine ovine şobolan şoarece iepure	1—2 săpt. adulte adulte	25	DL_{50}=98 DL_{50}=390	0,5 2,5	DL_{50}=198 mg/kg DL_{50}=2 420 mg/kg
Trithion S-[(p-clorfenil-tio) metil]-O, O-dietil-fosforoditionat	viţel bovine ovine şobolan şoarece rață sălbat.	1—2 săpt. adulte adulte 3—4 luni M	10 ECO=5	25 DL_{50}=6 DL_{50}=2,8 DL_{50}=121	0,1	0,05% 1% DL_{50}=22 mg/kg
Ciodrin alfa-metilenbenzil-3-hidroxi crotonat dimetil-fosfat	viţel bovine capră porci şobolan şoarece	1—2 săpt. adulte adultă 3 luni	ECO=7	DL_{50}=125 DL_{50}=90	0,5 2 1 2	2%
Parathion O,O-dietil-O-p-nitrofenil fosforotionat	viţel bovine ovine porc şobolan şoarece iepure	1—2 săpt. adulte adulte adult	ECO=1	0,5 50 20 (letal) 25 (sever) DL_{50}=3 DL_{50}=6 DL_{50}=10		0,01% 1% 1% DL_{50}=4 mg/kg DL_{50}=40 mg/kg

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 18 (continuare)

1	2	3	4	5	6	7
	câine		ECO=1	DL_{50}=3		
	rață sălbat.	3—4 luni M		DL_{50}=2,1		
	fazan	2—3 luni M		DL_{50}=12		
	porumbel			DL_{50}=2,5		
	potîrniche	3—10 luni M		DL_{50}=16		
Metil parathion (O, O-dimetil-O-p-nitrofenil-fosforotionat)	șobolan			DL_{50}=9		DL_{50}=63 mg/kg
	șoarece			DL_{50}=32		DL_{50}=127 mg/kg
	iepure					
	rață sălbat.	3 luni M		DL_{50}=10		
	fazan	2 luni F		DL_{50}=8,2		
EPN O-etil-O-p-nitrofenil-fosforotionnat	șobolan		ECO>5	DL_{50}=7		DL_{50}=22 mg/kg
	șoarece			DL_{50}=42		DL_{50}=30 mg/kg
	iepure					
	câine		ECO=2	DL_{50}=100		
	rață sălbat.	3 luni F		DL_{50}=3,1		
	fazan			DL_{50}=53		
	porumbel	3—5 luni F		DL_{50}=59		
Diclorfention O-2,4-diclorfenil-O,O-dietil-fosforoditionat	viței	1—2 săpt.			0,25	0,5%
	bovine	adulte			2	3%
	ovine	adulte			2	3%
	capră	adultă			0,25	0,5%
	șobolan			DL_{50}=270		
	iepure					DL_{50}=6 000 mg/kg
Cumafos O-(3-clor-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7yl) O,O dietilfosforoditionat	viței	<3 luni			0,25	0,5%
	bovine	>3 luni	20	25	0,4	1%
	ovine	adulte		8	0,25	0,5%
	capră	adultă			0,25	0,5%
	cal	adult		25	0,5	
	porc	adult			0,5	
	șobolan		ECO=5	DL_{50}=13		DL_{50}=860 mg/kg
	câine		ECO=2			
Dioxation S,S'-p-dioxan-2,3-diyl-O,O-dietilfosforoditionat	viței	1—2 săpt.		5		0,1%
	bovine	adulte			0,5	
	ovine	adulte			0,5	
	capră	adultă			0,25	
	porc	adult			0,25	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 18 (continuare)

1	2	3	4	5	6	7
Dioxation S,S'-p-dioxan-2,3-dyl-O,O-dietilfosforoditionat	şobolan		ECO=4	DL_{50}=19		DL_{50}=53 mg/kg
	şoarece			DL_{50}=50		
	iepure					DL_{50}=107 mg/kg
	cîine		ECO=1	DL_{50}=10		
Carbamaţi						
Landrin 3,4,5-trimetilfenil-metil carbamat 75%; 2,3,5-trimetil fenil-metil -carbamat 18%	bovine	8—10 luni		50		
	capră	adult		DL_{50}=210		
	şobolan			DL_{50}=178		
	şoarece			DL_{50}=103		
	iepure					DL_{50}>2 500 mg/kg
	raţă sălbat.	4 luni F		DL_{50}=17		
	fazan	3 luni M		DL_{50}=52		
	porumbel			DL_{50}=168		
Sevin 1-naftil-metil-carbamat	viţel	1—2 săpt.			2	4%
	bovine	adulte			4	
	ovine	adulte			2	
	capre	adulte			1	
	şobolan		ECO=200	DL_{50}=307		DL_{50}>500 mg/kg
	cîine		ECO=200	DL_{50}=759		DL_{50}>2 000 mg/kg
	fazan	3 luni M		DL_{50}>2 000		
Furadan 2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-benzfuranil metil-carbamat	şobolan			DL_{50}=5		
	iepure					DL_{50}=885 mg/kg
	raţă sălbat.	3—4 luni F		DL_{50}=0,4		
	fazan	3 luni F		DL_{50}=4,2		

mina A potenţează toxicitatea preparatelor cumafos şi triclorofon. Toxicitatea organofosforicelor mai este sporită şi de alcoolul etilic (atenţie la borhoturile de la fabricile de spirt). Şi unele tranchilizante (clorpromazina) sporesc toxicitatea unor organofosforice (parathion), timp de 6 ore de la administrare. Totuşi, 24 ore mai tîrziu toxicitatea acestuia este diminuată şi conversia parathionului în paraoxon este sporită (V u k o v i c i şi colab., 1971).

De cele mai multe ori, toxicoza cu organofosforice este de origine iatrogenă, determinată de greşelile de dozare în tratamentul endo- sau ectoparaziţilor. Mai rar este posibil ca animalele să consume în mod accidental toxicul datorită neglijenţelor de păstrare şi manevrare ale acestuia.

Absorbția, metabolizarea și eliminarea organofosforicelor. Căile de pătrundere în organism a organofosforicelor sînt calea digestivă și transcutanată. Calea transcutanată este de o egală importanță cu cea digestivă, ceea ce implică măsuri de protecție în primul rînd pentru personalul ajutător care manevrează toxicele.

În organism, biotransformarea organofosforicelor se realizează prin reacții de hidroliză, oxidare, reducere și izomerizare catalizate enzimatic de esterazele hepatice și serice.

Prin hidroliză rezultă acizi alchilfosforici cu toxicitate mai redusă. Prin oxidare apar metaboliți foarte toxici, dar cu stabilitate redusă și eliminare rapidă (oxoni, tioeteri, oxisulfuri). Prin izomerizare iau naștere compuși de tipul tiofosfaților, foarte instabili și cu efect anticolinesterazic ridicat. Reducerea organofosforicelor este mai puțin importantă pentru metabolismul lor. Ea se produce în condiții de anaerobioză, în special în rumen. Prin reducere grupele NO_2 se transformă în grupa NH_2.

Metabolizarea organofosforicelor are loc relativ repede astfel încît confirmarea diagnosticului prin analiză chimică se poate face corect numai dacă probele se recoltează și se analizează imediat după moartea animalului. Cînd analiza imediată nu este posibilă probele trebuiesc păstrate la temperaturi scăzute (—5—10 °C) pentru analize ulterioare. Din cauza relativei instabilități a organofosforicelor, după moartea animalului rezultatele false negative la analiza chimică pentru organofosforice sînt frecvente.

Reziduurile organofosforicelor în mediul exterior. Relativa instabilitate a compușilor organofosforici se manifestă și în afara organismului. Reziduurile din mediul extern sînt de o importanță mult mai mică în raport cu aceea a organocloruratelor. În tabelul 19 se prezintă dinamica reziduurilor de parathion în lucerna tratată.

Tabelul 19

Reducerea concentrației de parathion în lucerna tratată (după Waldron și Goleman — 1969)

Tratamentul	Zile după tratament		
	0	10	15
	Reziduul (ppm)		
Metil-parathion			
1 kg/ha	36	0,8	0,5
2 kg/ha	55	1,5	1,0
Etil-parathion			
1 kg/ha	33	1,5	3,0
2 kg/ha	80	4,0	5,0

Reziduurile de organofosforice în laptele animalelor tratate sau intoxicate sînt minime (tab. 20). Vacile ce au primit pînă la 3 g carbofuran au excretat în lapte cantități sub 0,3 ppm de 3-hidroxicarbofuran doar timp de 3 zile (Miles și colab., 1971).

De asemenea, reziduurile de organofosforice în țesuturi sînt minime așa cum dovedesc rezultatele experiențelor pe diferite specii de animale. Reziduurile de 0,0-dimetil S (N-metilcarbamoilmetli) fosforoditionat.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 20

Reziduile de organofosforice în laptele contaminat „in vitro" (după Mathysse și Liska 1968)

Insecticidul	Reziduul în laptele total (ppm)			
	Timpul după tratare (ore)			
	12	24	72	168
0,06% diazinon	0,35	0,14	0,02	0,02
0,25% cumafos	0,03	0,02	0,01	0,01
0,03% ciodrin	0,077	0,004	0,001	—

la oaie au fost de 0,02 ppm în inimă și mușchii scheletici la 2—4 săptămîni după injecția i. m. a unei doze de 20 mg/kg masă. În lapte, reziduurile au fost mai mici de 0,2 ppm după al doilea muls și nedecelabile după al patrulea muls (Fechner și col., 1970). Reziduurile de 0,0-dimetil 0-(2, 4, 5-triclorfenil) fosfotionat nu au mai fost detectabile după 21 de zile în grăsimea oilor injectate i. m. cu 100 mg/kg masă (Crookshank și Smalley — 1970).

Patogenie. Organofosforicele, carbamații ca și bazele cuaternare de amoniu și fenotiazinele sînt inhibitori atît ai acetilcolinesterazei, cît și ai pseudoacetilcolinesterazei. Această proprietate, datorată structurii lor chimice, de inhibiție competitivă a enzimelor asociate mediatorului chimic al sistemului neurovegetativ parasimpatic, explică mecanismul lor de acțiune în stările toxice. Acetilcolinesteraza este o enzimă prezentă la nivelul terminațiilor nervilor colinergici, joncțiunii neuromusculare și la nivelul hematiilor, unde produce hidroliza aproape instantanee a acetilcolinei. Rolul fiziologic al acetilcolinesterazei în hematii nu este cunoscut, deși se pare că enzima nu participă la funcționarea sistemului nervos.

Pseudocolinesterazele se găsesc în sînge și encefal și de asemenea, produc hidroliza acetilcolinei.

Inhibiția acetilcolinesterazei implică înlocuirea unei grupări OH dintr-un aminoacid de tipul serinei, component al lanțului peptidic al enzimei, cu radicalul fosforil al organofosforicului. Acțiunea anticolinesterazică este manifestată deopotrivă de organofosforice și carbamați. Ceea ce le deosebește pe acestea este faptul că în timp ce inhibiția realizată de organofosforice tinde să fie ireversibilă, cea realizată de carbamați este reversibilă (Goodman și Gilman, 1966).

Efectul final al organofosforicelor și carbamaților este acumularea de acetilcolină care determină creșterea efectului neurovegetativ parasimpatic.

Organofosforicele mai produc inhibiția și a altor enzime tisulare de o importanță toxicologică mai mică.

Deși nu au legătură directă cu patogenia produsă de toxic ca atare, trebuie menționate efectele secundare de prezența în organism a larvei de parazit omorît de toxic. Astfel, larvele de *Hypoderma bovis* moarte, adevărați corpi străini pentru organism, pot produce reacție inflamatorie locală în esofag sau în măduva spinării. În primul caz se poate produce timpanismul secundar edemului esofagian, în cel de-al doilea ataxie și respectiv pareză sau paralizie datorită compresiunii medulare.

Neurotoxicitatea întîrziată. Prin aceasta se înțelege un fenomen determinat de unele insecticide organofosforice, caracterizat prin apariția paraliziei la cîteva zile sau săptămîni de la expunere (J o h n s o n, 1969). Fenomenul a fost observat pentru prima dată în deceniul al patrulea al secolului nostru, la un om ce a consumat bere contaminată cu triortocrezilfosfat (TOCP). Subiectul a prezentat slăbiciune, ataxie și paralizia membrelor inferioare, simptome cunoscute sub numele de sindromul Ginger Jack (paralizia de bere). Sînt mai sensibile la neurotoxicitatea întîrziată omul, galinaceele, vițelul, pisica, mielul și iepurele, în timp ce maimuța, cîinele și șobolanul sînt mai rezistente.

Galinaceele au fost cel mai mult folosite pentru studierea mecanismului toxicologic. S-a observat că există o vîrstă critică a păsărilor, deoarece neurotoxicitatea întîrziată a apărut numai după vîrsta de 55—70 zile. Aceasta a fost pusă în legătură cu maturarea sistemului nervos, probabil legată de mielinizare. La puii de cel puțin 9 luni, ataxia și slăbiciunea apare la 8—14 zile de la expunere, la o doză de cel puțin 70 ug/kg corp sau 4—5 doze de 20 ug/kg (D a v i s și colab., 1966).

În afară de TOCP s-a observat că și alți cîțiva esteri ai acidului fosforic produc un sindrom similar : diizopropilfosfofluorat (DFP), fluorura de bis-mono-izopropilfosfodiamină. Toți compușii sînt inhibitori sau sînt convertiți în compuși inhibitori ai esterazelor.

S-a dovedit cu certitudine că neurotoxicitatea întîrziată nu este rezultatul unor efecte colinergice acute. Unii autori au presupus că leziunea biochimică implică blocarea permanentă a unei căi de sinteză vitală, astfel încît nici o cantitate în plus de „substanță esențială" nu poate fi formată și, imediat ce rezerva intracelulară existentă este consumată (în 8—14 zile de la expunere) apar semnele clinice. „Substanța esențială este necunoscută. Tabloul clinic se aseamănă cu cel al deficiențelor de tiamină și acid nicotinic, dar administrarea acestor vitamine nu întîrzie instalarea sindromului.

Leziunile histologice sînt de degenerescență retrogradă a axonilor lungi în nervul sciatic și măduva spinării, în special în fasciculele spino-cerebelos și vestibulo-spinal. Secundar se produce și distrugerea tecii de mielină. În creier nu s-au observat leziuni. Toate încercările de a descoperi mecanismul patogenetic al neurotoxicității întîrziate s-au soldat cu eșecuri.

Neurotoxicitatea întîrziată, de tipul celei produsă de TOCP, în care vindecarea nu se produce, este diferită de răspunsul colinergic acut față de unii compuși organofosforici și carbamici : malathion și carbaril. Intoxicația cu malathion se caracterizează prin instlalarea rapidă a unei pareze a membrelor inferioare care în mod obișnuit dispare în aproximativ o lună de la data apariției semnelor. Intoxicația cu carbaril (derivat carbamic) produce ataxie după expunere cronică la toxic, care dispare spontan la simpla întrerupere a administrării substanței toxice. În acest ultim caz leziunile au fost de edem și calcificare a căilor mielinizate din cerebel, bulb și porțiunea cranială a măduvei spinării (S m a l l e y și colab., 1969).

Simtomatologie. În general, simptomatologia în intoxicația cu organofosforice și carbamați este acută și se datorează acțiunii anticolinesterazice care determină acumularea unui exces de acetilcolină. Ca urmare un sindrom de vagotonie. Semnele clinice se pot grupa în trei categorii : semne muscarinice, nicotinice și ale sistemului nervos central.

Semnele muscarinice sînt predominant digestive : salivaţie abundentă, durere abdominală (determinată de crampa intestinală), vomitare, diaree alături de epiforă, hiperhidroză, dispnee (determinată de laringospasm, bronhospasm şi bronhoree), bradicardie, miază, cianoză, incontinenţă urinară şi de fecale etc.

Semnele nicotinice reflectă hiperexcitarea musculaturii scheletice şi se manifestă sub formă de contracturi fasciculare ale musculaturii feţei, orbicularilor pleoapelor, limbii şi în final prin contracturi violente ale întregii economii musculare, inclusiv ale diafragmei. Adesea se produce tetania generalizată, ce determină atitudini anormale în staţiune şi în mers. Aceasta este urmată de obicei de pareza şi paralizia mai mult sau mai puţin generalizată, în funcţie de concentraţia acetilcolinei la nivelul joncţiunii neuromusculare.

Semnele nervoase centrale sînt fie manifestări de excitaţie corticală, fie de depresiune corticală, cel mai adesea intervenind alternări ale acestor două extreme.

În ansamblu, simptomatologia evoluează în crize de 10—40 minute, cu reveniri scurte şi cu sfîrşit letal. Moartea se produce prin şoc, bloc atrioventricular şi asfixie datorită paraliziei joncţiunilor neuromusculare ale muşchilor respiratori.

Se descrie şi o formă cu evoluţie subacută sau cronică mai ales cînd expunerea se face la doze mici de toxic un timp mai îndelungat, de obicei cu organofosforicele şi carbamaţii proveniţi din tratamentele fitosanitare. Manifestarea cronică se deosebeşte de cea acută doar prin intensitatea exteriorizării simptomelor. Mai vizibile sînt hipersecreţia şi hipermotilitatea digestivă, convulsiile tonice şi clonice, hipertensiunea, slăbirea progresivă, deshidratarea şi uneori semnele bronhopneumoniei secundare.

În particular, simptomatologia determinată de intoxicaţia cu organofosforice sistemice reflectă complexitatea structurii lor chimice. În multe cazuri ea este comună atît intoxicaţiei determinată de organoclorurate, cît şi celei determinată de organofosforice deoarece în structura acestora intră unul sau mai mulţi atomi de clor (v. tab. 9). De exemplu în intoxicaţia cu Cumafos, semnele debutează la 18—30 ore după expunere, uneori chiar după 7—10 zile, în funcţie de doză şi vîrsta animalului. Iniţial se produce o salivaţie abundentă, dispnee, mers înţepenit şi diaree, semne tipice oricărei intoxicaţii cu organofosforice ; mai tîrziu, manifestarea clinică se apropie de cea produsă de organoclorurate : rigiditate musculară, ataxie, tetanie, accese convulsive ce prevestesc sfîrşitul letal. În intoxicaţia cu ruelen, simptomatologia debutează cu tulburări nervoase (contracţii tonice) şi apoi se produce sindromul digestiv caracteristic intoxicaţiei cu organofosforice.

Modificări anatomopatologice. Indiferent de evoluţie şi specia afectată, leziunile nu sînt caracteristice. În formele cu evoluţie rapidă, acestea pot lipsi. În formele cu evoluţie mai îndelungată, leziunile cele mai frecvente sînt congestia şi edemul pulmonar, congestia şi necroza hepatică, renală, congestia şi hemoragia mucoasei digestive, icter etc.

În intoxicaţia cu TOCP la păsări, leziunile histologice constau în special din degenerarea tecii de mielină şi axonilor, mai ales la nervul sciatic.

Diagnostic. Diagnosticul se pune prin coroborarea semnelor clinice cu datele necropsice şi anamnetice. El se confirmă prin determinarea chimică a activităţii colinesterazice, obişnuit prin metoda Michel modificată.

Scanned with OKEN Scanner

Principii și metode de analiză a activității colinesterazice. Analiza chimică a țesuturilor pentru activitatea colinesterazică în intoxicațiile cu organofosforice și carbamați dă rezultate neconcludente în general datorită rapidei metabolizări a toxicelor după moartea animalului. Dacă există o cantitate suficientă de probă (țesut, substanță toxică, furaj) pentru o analiză chimică sau pentru un test biologic, rezultatele pozitive ale acesteia confirmă prezența substanței în substrat. În orice caz dacă rezultatul este negativ nu există certitudinea că toxicoza cu organofosforic nu ar fi avut loc.

În intoxicațiile cu organofosforice și carbamați toxicul inhibă acetilcolinesteraza prin fosforilare, prin urmare activitatea acetilcolinesterazei se va reduce drastic față de normal. Totuși, reducerea activității colinesterazice sanguine nu este proporțională cu intensitatea semnelor clinice, pentru că reducerea activității colinesterazei din sînge nu se corelează cu reducerea activității colinesterazei de la nivelul joncțiunii neuromusculare în cazul tuturor organofosforicelor și carbamaților.

Toate metodele folosite în mod curent pentru măsurarea activității colinesterazice se bazează pe însușirea acesteia de a hidroliza un substrat de acetilcolină sau de ester sintetic convenabil al acesteia (W i l l s, 1972). Se presupune că hidroliza este proporțională cu cantitatea de enzimă din țesutul analizat și că substratul este hidrolizat doar de o colinesterază. Metodele mai noi se bazează pe schimbarea de *p*H determinată de hidroliza acetilcolinei (a esterului ei) și anume de acidifierea probei de acidul acetic rezultat din hidroliză consecutivă unei incubații de durată cunoscută, folosind concentrații și volume de probă standardizate. Variațiile mari de *p*H (Δ *p*H) indică activitate colinesterazică, în timp ce lipsa variației (Δ *p*H = 0)indică inhibiția completă a acesteia.

Analizele chimice au dovedit că peste 80% din activitatea colinesterazică la majoritatea animalelor de interes economic se găsește în hematii ; de aceea metoda Michel modificată, în cazul căreia se folosește sînge integral, este cel mai frecvent folosită. În tabelul 21 se prezintă variațiile normale ale *p*H-ului (ΔpH) în cazul metodei amintite. Valorile sub limita inferioară a variației de *p*H indică reacția pozitivă, deci confirmă toxicoza cu organofosforice și carbamați.

Tabelul 21

Activitatea colinesterazei în sîngele total al animalelor după metoda Michel modificată (după W i l l s — 1972)

Specia	Variația (*p*H)	Media (*p*H)
Cal	0,2—0,65	0,39
Bovine	0,3—0,75	0,4—0,55
Oaie	0,1—0,3	0,15—0,2
Capră	0,04—0,24	0,14
Cîine	—	0,43

Inhibiția colinesterazei de către carbamați este mai slabă și mai puțin stabilă decît cea realizată de organofosforice. De aceea, în cazul intoxicației cu carbamați probele de sînge trebuie să fie congelate imediat după recol-

Scanned with OKEN Scanner

tare, nu trebuie diluate şi vor fi analizate cît mai repede. Prin diluţie este posibil ca echilibrul reacţiei (3) să se deplaseze spre stînga, deci să se elibereze colinesteraza.

Carbamat + colinesterază ⇄ carbamat-colinesterază (3)

Dacă echilibrul se deplasează spre stînga, determinările de colinesterază vor indica valori normale sau aproape normale şi diagnosticul devine fals-pozitiv.

Diagnosticul diferenţial. În cazul intoxicaţiei cu organofosforice şi carbamaţi acesta se face cu ; intoxicaţiile cu nitraţi şi nitriţi, cianuri, alcaloizi, conţinuţi de plante din genul *Veratrum*, nicotină etc., timpanita acută, acidoza rumenală, pneumo- şi enteropatiile tineretului.

În cazul intoxicaţiilor cu compuşi organofosforici sistemici (cumafos, ruelen etc.) diagnosticul diferenţial este mult mai dificil datorită simptomatologiei complexe determinată pe de o parte de componenta fosforică şi pe de altă parte de componenta clorurată şi de faptul că simptomele nu sînt tipice nici pentru intoxicaţia cu organofosforice nici pentru intoxicaţia cu organoclorurate. Deoarece sindromul produs de acest tip de organofosforice poate dura zile sau săptămîni, el poate fi confundat cu unele boli infecţioase cu evoluţie cronică şi cu unele tulburări de nutriţie. Diferenţierea se poate face doar prin măsurători ale activităţii colinesterazice.

Evoluţie. În majoritatea cazurilor, mai ales cînd doza toxică este mare şi cînd nu se intervine terapeutic, intoxicaţiile cu organofosforice şi carbamaţi duc la sfîrşit letal. În cazul intervenţiilor terapeutice sau al intoxicaţiei cu doze relativ mici vindecarea reclamă o convalescenţă îndelungată.

Prognostic. Acesta este rezervat sau grav.

Tratament. Antidotul farmocologic pentru organofosforice şi carbamaţi este atropina sulfurică. Deşi atropina este foarte eficientă ca antidot, este important a se reţine că ea nu are nici un efect asupra leziunii biochimice fundamentale. Ea acţionează numai pentru a contracara sau bloca unele din cele mai importante efecte ale acumulării de acetilcolină (vagotonia).

Subiecţii intoxicaţi cu inhibitori de colinesterază au o toleranţă crescută pentru atropină şi astfel dozajul poate fi mai mare decît cel recomandat în mod obişnuit. În intoxicaţia cu organofosforice şi carbamaţi se recomandă următoarele doze : pentru rumegătoare 0,5 mg/kg corp, pentru calul în greutate medie (350—400 kg) doza totală de 65 mg, iar pentru cîinele de greutate medie doza totală de 2 mg (după B u c k şi colab). Aproximativ 1/4 de doză este recomandabil să se administreze i. v., iar restul i. m. sau s. c.

Ameliorarea stării pacientului trebuie să apară în decurs de cîteva minute. Instalarea efectului favorabil al atropinei, este marcată de reducerea cantităţii de salivă şi ameliorarea semnelor nervoase. Trebuie subliniat totuşi faptul că rezultatele salutare nu se obţin în mod spectaculos, imediat, ci gradat, după o convalescenţă de cîteva zile. Este posibil ca dozele recomandate să fie necesar a fi repetate la interval de 3—4 ore timp de 1—2 zile în raport de răspunsul animalului.

Relativ recent au fost sintetizate antidoturi specifice pentru organofosforice, substanţe din clasa acizilor hidroximici şi oximelor cu denumiri comerciale ca 2-PAM, TMB-a, pralidoximă etc. Astfel de substanţe organice acţionează competitiv pentru distrugerea complexului enzimatic fosforilat, pentru eliberarea acetilcolinesterazei şi în acelaşi timp pentru le-

garea organofosforicului favorizînd astfel hidroliza și excreția acestuia. Dozele aproximative folosite la animale sînt de ordinul miligramelor/kg corp administrîndu-se de două ori pe zi i. v. și sînt precedate obligatoriu de doza terapeutică de atropină.

Nu se recomandă folosirea oximelor ca antidoturi în intoxicațiile cu carbamați deoarece partea anionică a acetilcolinesterazei nu este disponibilă pentru complexare. În cazul asocierii atropinei cu oximele trebuie ținut seama de faptul că simptomele intoxicației produse prin supradozarea atropinei pot fi confundate cu acelea ale intoxicației cu organofosforice. Se contraindică folosirea unor medicamente ca : morfina și tranchilizantele fenotiazinice în intoxicațiile cu organofosforice.

În cazul intoxicației cu organofosforice sistemice (triclorfon, diclorvos, famphur), atropina singură, în dozele terapeutice indicate în intoxicația cu organofosforice simple, este suficientă. În cazul altora (comafos, ronnel, ruelen, dimetoat), atropina nu este eficientă. În aceste cazuri s-au obținut rezultate bune asociind atropina cu oximele.

4.1.3. INTOXICAȚIA CU NICOTINĂ

Intoxicația cu nicotină este o toxicoză cu evoluție supraacută, mai rar cronică, caracterizată din punct de vedere clinic printr-o stare de excitație, convulsii, urmate de pareză, paralizie și moarte prin asfixie.

Etiologie. Sursele cele mai obișnuite de intoxicație sînt extractele din frunze de tutun *(Nicotiana tabacum)* folosite ca insecticide în tratamentele fitosanitare sau sanitar-veterinare (contra ectoparaziților).

În mod cu totul excepțional, toxicoza poate apare în urma consumului de plante de tutun sau chiar a tutunului preparat. Se citează în literatură cazul unui cîine care a murit în urma consumului unui pachet de țigări.

În comerț se găsesc mai multe produse a căror concentrație în principiu activ (nicotina sau sulfatul de nicotină) variază de la 95% la 3% (Black-Leaf 40, zeamă bordeleză etc.). Pe lîngă nicotină, aceste extracte conțin și nornicotină, un derivat demetilat al nicotinei, mai stabilă și chiar mai toxică decît nicotina pentru anumite specii.

Pentru nicotină, DL-50 orală la șoarece este de 24 mg/kg masă, iar la șobolan 55 mg/kg/corp. Dozele minime letale pentru cabaline sînt 100—300 mg, pentru ovine 100—200 mg, iar pentru cîine și pisică 20—100 mg. La om, doza mortală este de 50—60 mg.

Căi de pătrundere, metabolism. Nicotina poate pătrunde în organism pe cale digestivă, cutanată, respiratorie, se absoarbe și se elimină repede. Se absoarbe foarte repede de pe pielea intactă și aproape instantaneu prin mucoasa bucală. Se absorbe mai greu de pe mucoasa gastrică deoarece acționînd iritant asupra acesteia și provoacă astfel vomitarea imediată la carnivore și omnivore. Metabolizarea toxicului absorbit, are loc imdiat în ficat, rinichi, pulmon etc. Metaboliții lui, alături de toxicul nemodificat, se elimină în decurs de 15—16 ore de la expunere, pe cale urinară. Urina alcalină favorizează reabsorbția tubulară a toxicului și metaboliților lui.

Patogenie. Cantitățile mici de nicotină stimulează toți ganglionii nervoși și sistemul nervos central. Dozele mari însă, blochează ganglionii nervoși și joncțiunea neuromusculară, producînd paralizia descendentă a sistemului nervos central și tulburări ca : vasodilatație în organele

parenchimatoase, hipersecreție bronhică ce se traduce prin dispnee, hipertensiune arterială, aritmie cardiacă, tahi- sau bradicardie. Hipersalivația, vomitarea, diareea, colica abdominală se datoresc acțiunii iritante locale asupra mucoasei digestive.

Simptomatologie. În formele supraacută și acută, semnele clinice apar la scurt timp de la expunere (cîteva minute) și evoluează dramatic, cu stări de excitație urmate de paralizie. De asemenea se observă vomitare, hipersalivație, diaree apoasă, colici, dispnee gravă, congestie periferică, puls slab, aritmic, filiform, iar în final șoc toxic. Moartea se produce prin șoc sau asfixie datorită paraliziei mușchilor respiratori.

În forma cronică predomină semnele digestive și respiratorii, iar evoluția este mai îndelungată.

Modificări anatomopatologice. Atît leziunile macroscopice cît și cele microscopice nu sînt caracteristice. Leziunile digestive constante sînt congestia, hemoragia sau inflamația mucoasei gastrointestinale. În general, se observă leziuni de anoxie tisulară generalizată : cord flasc, congestie în organele parenchimatoase etc.

Diagnosticul. Se pune pe baza semnelor clinice, leziunilor, anamnezei și testului biologic pentru conținutul gastric. Se impune diagnosticul diferențial cu intoxicația cu stricnină (în care de obicei lipsesc leziunile iritative ale mucoasei digestive), cu organoclorurate, organofosforice și în general cu afecțiunile sistemului nervos central ce implică manifestări neuromusculare.

Prognostic. Acesta este grav.

Evoluție. Toxicoza evoluează rapid către exitus.

Tratament. În contaminarea cutanată se va spăla animalul cu apă caldă și săpun. În cea digestivă se va face spălătură gastrică cu soluție de permanganat de potasiu 1 : 10 000 și cărbune animal.

Se va aplica de asemenea un tratament simptomatic : atropină pentru amendarea iritației digestive și hipersecreției bronșice, barbiturice pentru calmare, cafeină, lobelină pentru stimularea centrului respirator, noradrenalină pentru redresarea funcției circulatorii.

Convalescența este îndelungată și salvarea animalelor este condiționată de menținerea funcției circulatorii și respiratorii. După reanimare se recomandă terapia stimulantă (vitamina B_1) și antiinfecțioasă preventivă (antibiotice și chimioterapice).

4.2. INTOXICAȚIA CU FUNGICIDE

Fungicidele sînt substanțe folosite pentru prevenirea sau combaterea contaminării fungice a plantelor și semințelor.

În prezent există cel puțin 250 produse comerciale și numărul lor este în creștere continuă. În tabelul 22 prezentăm unele fungicide și utilizarea lor cea mai probabilă.

Se poate observa bine în acest tabel varietatea structurilor substanțelor folosite ca fungicide : unele sînt compuși anorganici (mercurialele, sulful), altele sînt compuși organici (ditiocarbamații, pentaclorofenolii, crezolii, organomercurialele etc.). Se observă de asemenea că unele dintre substanțele cu efect fungicid au și efect bactericid, erbicid, moluscid sau insecticid astfel încît pot fi discutate în oricare din aceste secțiuni.

Tabelul 22

Unele fungicide și utilizarea lor cea mai probabilă (după Buck și col. — 1974)

Denumirea comună	Denumirea chimică	Denumirea comercială	Utilizarea
Captan	N-triclormetil-4-ciclohexenă-1,2-dicarboxiamidă	Ortocide 50—W Captan 50—W Ortocide 75	Protector pt. semințe, frunze, fructe
Cloranil	Tetraclorparabenzochinonă	Spergon	Protector pt. semințe
Ferbam	Dimetilditiocarbamat feric	Fermate Ferradow	Protector pt. frunze, flori
Maneb	Etilenbisditiocarbamat	Manzate Dithane M-22	Protector pt. fructe
Thirman	Disulfura de tetrametiltiuram	Arasam Panoram	Protector pt. semințe, fructe
Zineb	Etilenbistidiocarbamat de Zn	Parazate Diphtane Z-78	Protector pt. frunze
Ziram	Dimetilditiocarbamat de Zn	Corozat Kerbam White	Protector pt. legume
Mercuriale	Clorură mercurică și mercuroasă	Sublimat corosiv și calomel	Protectori ai semințelor
Organomercuriale	Derivați alchilmercurici	Ceresan, Argon, Mersol etc.	Protectori pt. semințe
Sulf	Sulf	Kumulus, Elosal, Sulf muiabil	Protector pt. frunze, semințe
DNOC	Dinitroortocrezol	Selinon, Sandolin etc.	Fungicid, insecticid, erbicid
Pentaclorofenol	Pentaclorofenol	PCP, Santofen	Fungicid, bactericid, insecticid, moluscid, erbicid

În această secțiune se vor discuta doar toxicozele produse de ditiocarbamați, pentaclorofenoli, crezoli și sulf. Substanțele mercuriale și organomercuriale vor fi discutate la capitolul Toxicologia poluanților industriali.

4.2.1. INTOXICAȚIA CU DITIOCARBAMAȚI

Ditiocarbamații sînt derivați ai acidului ditiocarbamic (4).

(4) $H_2N—C(=S)—SH$

Prezintă interes două clase principale de compuși ditiocarbamici cu efect fungicid :

Disulfurile de tiuran : TMTD (disulfura de tetrametil tiuran), arasan, tenson, antabuz etc.

Scanned with OKEN Scanner

Ditiocarbamaţi metalici : maneb, zineb etc.

Intoxicaţia cu TMTD. TMTD este un iritant puternic al pielii şi mucoaselor. DL-50 *per os* la şobolani este de aproximativ 800 mg/kg corp, la iepure 210 mg/kg corp, la cobai 1 050 mg/kg corp şi la porc 100 mg/kg corp.

Intoxicaţia la păsări. Hrănirea păsărilor cu seminţe tratate cu TMTD în proporţie de 10—15 mg/kg determină deformarea cochiliei ouălelor. Cînd proporţia este de 100—200 mg/kg se obţin numeroase ouă fără cochilie de la păsările intoxicate.

Administrarea cronică, timp de două luni a hranei cu conţinut de 30—60 ppm TMTD determină moarte embrionară, scăderea sporului de creştere după ecloziune, hipovitaminoza A şi astenie musculară. Puii de curcă sînt mai rezistenţi deoarece suportă chiar doza de 200 ppm în hrană fără a face tulburări clinice.

Intoxicaţia acută prin doze mai mari se manifestă dramatic, dar nespecific : depresiune nervoasă, ataxie, polidipsie, diaree, uneori hemoragică etc.

Leziunile sînt de asemenea nespecifice : congestie şi necroză în principalele organe parenchimatoase.

Intoxicaţia la porc. Forma acută şi subacută se caracterizează prin alterarea stării de excitaţie cu starea de inhibiţie corticală, fotofobie, dispnee, pareză, limfopenie şi neutrofilie.

Forma cronică s-a realizat experimental prin administrarea timp de 78 de zile a cîte 1 g TMTD zilnic. După 45 de zile de la prima administrare, animalele prezentau astenie fizică, inapetenţă, stagnarea creşterii, leucopenie.

Leziunile au fost nespecifice : distrofie hepatică, renală şi hiperplazie tiroidiană.

Tulburările tiroidiene s-au observat şi în intoxicaţia cronică a cîinelui şi şobolanului. Se pare că ditiocarbamaţii blochează sinteza enzimatică a compuşilor organici cu iod.

Diagnostic. Se pune pe baza semnelor clinice şi se confirmă prin examen clinic calitativ (metoda Fischer).

Tratament. Se recomandă tratamentul simptomatic al tulburărilor digestive şi nervoase.

Intoxicaţia cu ditiocarbamaţi metalici. Cei mai cunoscuţi ditiocarbamaţi metalici sînt compuşii maneb şi zineb, care conţin în molecula lor mangan şi respectiv zinc. Aceştia se folosesc pentru tratarea fructelor, legumelor, culturilor de cîmp şi ornamentale.

DL_{50} orală pentru şobolan, pentru maneb este de 6 700 mg/kg corp, iar pentru zineb 5 200 mg/kg corp.

Toxicitatea acută este redusă la doza de 500 mg/kg corp, pentru că abia după 15 zile de administrare zilnică la o oaie au apărut semnele intoxicaţiei cu zineb. Semnele clinice sînt nespecifice : simptome de depresiune nervoasă centrală, anorexie şi diaree.

Leziunile observate sînt hemoragii şi degenerescenţă hepatică, inflamaţie renală, congestie şi edem pulmonar etc.

Toxicoza cronică experimentală, produsă pe şobolani şi cîine, ca şi în cazul TMTD, s-a manifestat prin tulburări tiroidiene : hiperplazie glandulară şi scăderea cantităţii de iod organic.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

4.2.2. INTOXICAȚIA CU PENTACLOROFENOLI

Pentaclorofenolii sînt folosiți ca fungicide, erbicide, bactericide, insecticide și moluscide. În țara noastră se folosesc în special pentru protecția materialului lemnos de construcție. Se găsesc pe piață sub denumirile comerciale de : PCP, pentaclorocid, dowicid 7, santofen etc.

DL_{50} pentru șobolani este 2 100 mg/kg corp pentru PCP, pentru oaie 120—140 mg/kg corp. De remarcat este că dozele toxice ca și cele letale variază în funcție de forma comercială a preparatului (solvent, concentrație etc.).

Mecanism de acțiune. PCP inhibă fosforilarea glicolitică, inactivează enzimele respiratorii, distruge structura mitocondrială, se leagă chimic cu actinomiozina (proteina musculară) și determină astfel scurtarea fibrei musculare. De asemenea, coagulează proteinele tisulare. Asupra sistemului nervos central, are efect depresiv : produce diminuarea sensibilității tactile, anestezie dureroasă și hipotensiune.

Simptomatologie. În forma acută și supraacută, simptomele apar la scurt timp după pătrunderea toxicului în organism, de la cîteva minute pînă la 2 ore. Principalele semne sînt : dispneea gravă cu tendință la asfixie, transpirația rece, hipotermie, salivație, depresiunea nervoasă, vomitarea și diareea.

În forma subacută și cronică se observă obnubilație, insuficiența respiratorie chiar la eforturi mici, transpirație, bradicardie, sialoree, vomitări, diaree, oligurie, albuminurie și hematurie.

Modificări anatomopatologice. Caracteristic în intoxicația cu pentaclorofenoli este instalarea rapidă a rigidității cadaverice, într-un timp de ordinul minutelor. Pielea este hiperemiată sau prezintă leziuni la locul de contact cu toxicul. De asemenea se observă leziuni de stomatită, esofagită, gastroenterită (uneori hemoragică), degenerarea grasă hepatică și renală, hemoragii epicardiace, congestie pulmonară etc. Conținutul gastric și intestinal are miros de fenol.

Diagnostic. Acesta este dificil, bazîndu-se pe semne clinice. Mirosul de fenol al conținutului gastrointestinal poate fi un indiciu valoros pentru precizarea diagnosticului.

Tratament. Se recomandă spălarea gastrică cu ser fiziologic. Suspensia de cărbune sau uleiul de măsline inactivează și previn absorbția toxicului din stomac. Se mai recomandă apă albuminată, mucilagiile și antibioticele (tratament general preventiv).

Toxicul de pe suprafața pielii se va îndepărta prin spălare cu apă și detergent.

4.2.3. INTOXICAȚIA CU DINITROFENOLI

Dinitrofenolii (DNP) ca și derivații lor dinitrocrezolii (DNOC) sînt produși secundari în industria coloranților. Se folosesc ca fungicide, insecticide, erbicide și protectori ai lemnului.

În comerț se găsesc sub diferite denumiri comerciale : DNC, selinon, sandolin etc.

Substanța activă este o substanță solidă, galbenă, fără miros, insolubilă în apă și solubilă în solvenți organici.

Scanned with OKEN Scanner

4.2.2. INTOXICAȚIA CU PENTACLOROFENOLI

Pentaclorofenolii sînt folosiți ca fungicide, erbicide, bactericide, insecticide și moluscide. În țara noastră se folosesc în special pentru protecția materialului lemnos de construcție. Se găsesc pe piață sub denumirile comerciale de : PCP, pentaclorocid, dowicid 7, santofen etc.

DL_{50} pentru șobolani este 2 100 mg/kg corp pentru PCP, pentru oaie 120—140 mg/kg corp. De remarcat este că dozele toxice ca și cele letale variază în funcție de forma comercială a preparatului (solvent, concentrație etc.).

Mecanism de acțiune. PCP inhibă fosforilarea glicolitică, inactivează enzimele respiratorii, distruge structura mitocondrială, se leagă chimic cu actinomiozina (proteina musculară) și determină astfel scurtarea fibrei musculare. De asemenea, coagulează proteinele tisulare. Asupra sistemului nervos central, are efect depresiv : produce diminuarea sensibilității tactile, anestezie dureroasă și hipotensiune.

Simptomatologie. În forma acută și supraacută, simptomele apar la scurt timp după pătrunderea toxicului în organism, de la cîteva minute pînă la 2 ore. Principalele semne sînt : dispneea gravă cu tendință la asfixie, transpirația rece, hipotermie, salivație, depresiunea nervoasă, vomitarea și diareea.

În forma subacută și cronică se observă obnubilație, insuficiența respiratorie chiar la eforturi mici, transpirație, bradicardie, sialoree, vomitări, diaree, oligurie, albuminurie și hematurie.

Modificări anatomopatologice. Caracteristic în intoxicația cu pentaclorofenoli este instalarea rapidă a rigidității cadaverice, într-un timp de ordinul minutelor. Pielea este hiperemiată sau prezintă leziuni la locul de contact cu toxicul. De asemenea se observă leziuni de stomatită, esofagită, gastroenterită (uneori hemoragică), degenerarea grasă hepatică și renală, hemoragii epicardiace, congestie pulmonară etc. Conținutul gastric și intestinal are miros de fenol.

Diagnostic. Acesta este dificil, bazîndu-se pe semne clinice. Mirosul de fenol al conținutului gastrointestinal poate fi un indiciu valoros pentru precizarea diagnosticului.

Tratament. Se recomandă spălarea gastrică cu ser fiziologic. Suspensia de cărbune sau uleiul de măsline inactivează și previn absorbția toxicului din stomac. Se mai recomandă apă albuminată, mucilagiile și antibioticele (tratament general preventiv).

Toxicul de pe suprafața pielii se va îndepărta prin spălare cu apă și detergent.

4.2.3. INTOXICAȚIA CU DINITROFENOLI

Dinitrofenolii (DNP) ca și derivații lor dinitrocrezolii (DNOC) sînt produși secundari în industria coloranților. Se folosesc ca fungicide, insecticide, erbicide și protectori ai lemnului.

În comerț se găsesc sub diferite denumiri comerciale : DNC, selinon, sandolin etc.

Substanța activă este o substanță solidă, galbenă, fără miros, insolubilă în apă și solubilă în solvenți organici.

Toxicul se absoarbe pe cale digestivă, respiratorie și cutanat. DL_{50} pentru cîine și porc este de aproximativ 50 mg/kg corp iar pentru șobolan de 30 mg/kg corp.

Mecanism de acțiune. Ca toți dinitroderivații DNP și DNOC produc inhibiția fosforilării oxidative, ceea ce duce la sporirea proceselor oxidative și la producerea de căldură în locul ATP. Are loc astfel o pierdere inutilă de energie și o scădere a randamentului termic al organismului.

Simptomatologie. Tabloul clinic este comun la toate speciile și constă în : adinamie, anorexie, sete, tahipnee, oligurie, hipertermie, astenie musculară, colorație galbenă a mucoaselor. De obicei sfîrșitul este letal datorită asfixiei și colapsului circulator. La femelele gestante se poate produce avortul.

Modificări anatomopatologice. Dată fiind culoarea galbenă persistentă a toxicului, cadavrele, datorită intoxicației cu dinitrofenoli, sînt de obicei colorate în galben la nivelul căii de pătrundere (peribucal, regiunea dorso-lombară). Culoarea galbenă se poate observa și în stomac (conținut, mucoasă), în vezica urinară (urină, mucoasă vezicală) și sclerotică. Rigiditatea musculară este rapidă.

Diagnostic. Diagnosticul se pune pe baza semnelor clinice și pe baza leziunilor.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu icterul adevărat, hipercarotinemia, intoxicația cu preparate flavinice.

Tratament. În cazul expunerii orale, se recomandă spălătura gastrică cu soluție 5% de bicarbonat de sodiu și cărbune activat, purgative saline și ulei de parafină (singurul dintre purgativele uleioase care nu se absoarbe). Se contraindică celelalte purgative uleioase, deoarece dinitrofenolii sînt liposolubili.

Se recomandă menținerea animalului în locuri răcoroase, ferite de zgomote și aplicarea pungilor cu gheață pe abdomen.

4.2.4. INTOXICAȚIA CU SULF

Sulful se folosește ca fungicid pentru protecția plantelor și semințelor. Preparatele mai des folosite în agricultură sînt : kumulus, elosal, gofrativ, sofril, petrovit, sulf muiabil, aracet, detersin etc.

Toxicitate. Doza toxică la cal și bovine este de aproximativ 250 mg/kg corp. Toxicitatea sulfului se datorește acțiunii locale iritative mai ales asupra mucoasei intestinului gros dar și asupra pielii.

Simptomatologie. Semnul caracteristic în intoxicația cu sulf este diareea cu fecale noroioase cu miros de H_2S, timpanism sau meteorism intestinal, colică la cal, uneori poliurie, tuse grasă, somnolență. Cînd sulful vine în contact direct cu pielea poate produce eritem.

Modificări anatomopatologice. Leziunile mai frecvente sînt : eritemul cutanat, uneori chiar dermatita, gastroenterita, edemul pulmonar, congestia hepatică și renală.

Diagnosticul. Acesta se pune la baza semnelor clinice în special pe baza mirosului și aspectului fecalelor.

Tratamentul. Tratamentul constă în îndepărtarea furajelor contaminate sau retragerea animalelor de pe pășune, administrarea vomitivelor, suspensiei apoase cu cărbune pentru spălarea stomacului, administrarea orală

Scanned with OKEN Scanner

a oxidului de magneziu, carbonatului de fier, apei albuminoase etc. Tulburările respiratorii și circulatorii se combat cu analeptice sau cardiotonice. Leziunile cutanate și excesul de toxic de pe piele se spală cu soluție de bicarbonat de sodiu 2,5%.

4.3. INTOXICAȚIA CU ERBICIDE

Există o mare varietate de substanțe cu proprietăți erbicide atît anorganice cît și organice. Așa cum s-a menționat și la fungicide (v. parag. 4.2.), una și aceeași substanță poate fi în același timp erbicid, insecticid, fungicid etc. Prin urmare, o clasificare a substanțelor erbicide nu ar putea satisface exigențele de interes practic, în continuare prezentîndu-se cîteva dintre cele mai des folosite erbicide, toxicozele asociate, în funcție de structura lor chimică, modul lor de acțiune și toxicitatea lor.

4.3.1. INTOXICAȚIA CU ERBICIDE ARSENICALE

(v. 6.2.5. Intoxicația cu arsenic)

4.3.2. INTOXICAȚIA CU CLORAȚI ($KClO_4$, $NaClO_4$).

Pentru efectul lor erbicid se folosesc cloratul de potasiu (sare Bertholet, Anforston) și cloratul de sodiu (travex, vegerein). Ambele sînt substanțe cristaline, solubile în apă și alcool, stabile în aer. Fac explozie la încălzire și lovire.

Intoxicația decurge accidental, prin consumul substanțelor la locul de depozitare, cînd sînt amestecate în hrană din greșeală sau cînd animalele găsesc substanțe toxice pe pășune sub formă de bulgări, datorită împrăștierii neuniforme a acestora.

DL_{50} orală la șobolani este de 1,2 g/kg corp. Toxicitatea pentru animalele domestice este dată în tabelul 23.

Tabelul 23

Toxicitatea cloraților pentru animalele domestice (după Buck și col. — 1974)

Specia	Doza	Efectul
Cal	250 g	Letal
Vacă	500 g	Letal
Viței	260–525 mg/kg	Nici un efect
Vacă	0,1–0,25 g/kg	Urină brun-închisă methemoglobinemie
Vacă	0,6–0,18 g/kg	Anorexie, fecale apoase
Oaie	100 g	Letal
Oaie	10 g	Methemoglobinemie
Păsări	5 g/kg	Letal

Patogenie. Clorații au un efect iritant asupra mucoasei digestive și un efect methemoglobinizant.

Simptomatologie. Toxicoza debutează prin tremurături și mers dificil, apoi diaree, colică, hematurie, dispnee și cianoza mucoaselor.

Modificări anatomopatologice. Leziunile predominante sînt cele de asfixie tisulară caracterizate prin colorația închisă a tuturor țesuturilor.

Diagnosticul. Acesta se stabilește pe baza semnelor amintite. Diagnosticul diferențial se va face cu intoxicația cu nitrați și nitriți. În intoxicația cu cloranți, methemoglobinemia este mai severă și de mai lungă durată.

Prognosticul. Este grav.

Tratament. Pentru combaterea methemoglobinemiei, ca și intoxicația cu nitrați și nitriți, se recomandă albastrul de metilen soluție 2%, în doză de 10 mg/kg corp, administrat i. v., la interval de 1—2 ore în primele 12 ore de la expunere. Se va întrerupe tratamentul cînd o probă de sînge proaspăt recoltat nu se mai închide la culoare după 5—10 minute.

4.3.3. INTOXICAȚIA CU CLORFENOXIDERIVAȚII ACIZILOR GRAȘI ȘI CU ACIZII ALIFATICI CLORURAȚI

Cele mai frecvente cazuri de intoxicații cu erbicide organice se datoresc consumului plantelor tratate cu aceste substanțe.

În mod experimental s-a dovedit că dacă rumegătorul ingeră fîn în cantitate ce reprezintă 3% din greutatea sa corporală de pe o pășune cu producție de 4 500 kg fîn/ha, care a fost erbicidată cu aproximativ 1 kg de substanță activă/ha, substanța toxică ingerată de animalul respectiv este de aproximativ 7 mg/kg greutate vie.

Toxicitatea diferitelor erbicide este prezentată în tabelul 24.

Toxicologia legată de clorfenoxiderivații și acizii alifatici cloruraţi este importantă din două puncte de vedere : în primul rînd datorită capacității

Tabelul 24

Toxicitatea unor erbicide sintetice organice (după B u c k și col. — 1974)

Denumirea chimică	Denumirea comună	Toxicitatea (mg/kg)	Cantitatea aplicată (kg/ha)	Riscul intoxicării
1	2	3	4	5
Fenoxiderivații acizilor grași și ai acizilor alifatici cloruraţi				
Acid 2,4-diclorfenoxiacetic (Ester)	2,4-D	B 250 (10+) 0250 (9+) P 250 (10+)	0,08—44	De la 33 kg/ha
Acid 2,4,5-triclorfenoxiacetic	2,4,5-T	B 250 (7+) 0250 (6+) P 500 (10+)	0,55—5	
Acid 2-metil-4-clorfenoxiacetic	MCPA	B 500 (10+) 0250 (10+) P 500 (10+)	0,14—2,3	
Acid diclorpropionic	Dalapon	B 1 000(++) 0500 (7+) P 500 (++)	1,2—15,3	Nici unul, cu excepția oilor, de la 11 kg/ha

Tabelul 24 (continuare)

1	2	3	4	5
Amide				
N,N-dimetil-2,2-difenilacetamidă	Difenamidă	B 250 (3+) 0250 (7+) P 500 (10+)	3,3—6,6	
2-clor-N,N-dialilacetamidă	Randox	B 25 (10+) B 50 (1+) O 50 (1+) P 50 (10+)	4,4—11	Da
2-clor-N,N-dialilacetamidă și clorură de triclorbenzil	Randox T	B 50 (2+) B 100 (1+) O 25 (10+) O 50 (2+) P 250 (1+)	3,8—7,7	Da, pentru oi și bovine
Compuși de uree substituită				
3-(p-clorfenil)-1,1-dimetiluree	Monuron	B 500 (1+) O 100 (4+) P 100 (10+)	1,3—7,0	Numai pentru păsări de la 3,3 kg/ha
3-(3,4-diclorfenil)-7-metoximetiluree	Linuron	B 50 (10+) O 50 (8+) P 100 (8+)	1,1—3,3	
3-fenil-1,1-dimetiluree	Fenuron	B 500 (2+) O 100 (8+) O 500 (3+)	0,02	Da, dacă se tratează suprafețe întinse
3-(3,4-diclorfenil-1,1-dimetiluree	Diuron	B 100 (10+) O 100 (2+) P 50 (10+)	0,22—10,5	
Tiocarbamați și carbamați				
3,4-diclorbenzilmetilcarbamat	Diclormat	B 100 (4+) O 100 (10+) P 250 (10+)	1,1	
S-2,3-diclor-alildiizopropiltiocarbamat	Avadex	B 25 (5+) O 25 (5+) P 150 (10+)	1,55—2,2	
S-2,3,3-triclor alildiizopropiltiocarbamat	Avadex BW	B 25 (5+) O 50 (2+) P 175 (10+)	1,1—1,35	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 24 (continuare)

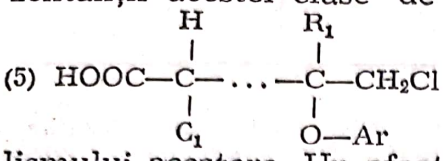
1	2	3	4	5
S-propil-dipropiltiocarbamat	Vernam	B 100 (4+) O 250 (10+) P 100 (10+)		
Triazine şi derivaţi ai acidului benzoic				
2-clor-4-etil-amino-6-izopropilamino-s-triazină	Atrazină	B 25 (2+) O 10 (8+) P 50 (10+)	6,6—27,5	Da, oaie 1,1 kg/ha şi bovine 3,3 kg/ha
2-clor-4,6-bis (etilamino)-s-triazină	Simazină	B 25 (3+) O 100 (4+) P 100 (10+)	1,1—10,5	Da, oaie 5,5 kg/ba şi bovine 3,3 kg/ha
2-metoxi-3,6-diclorbenzoic (acid)	Dicamba	B 250 (10+) O 500 (2+) P (++)	0,135—1,1	
Acid 2,3,6-triclorbenzoic	2,3,6-TBA (Trisben)	B 500 (2+) O 50 (10+)	Scoz din uz	De la 3,3 kg/ha
Compuşi dipiridilici				
	Diquat Paraquat	B 10 (10+) O 125 (17+) P 250 (1+)	0,3—1,1	Da, de la 1,1 kg/ha
Alte erbicide				
Metanarsonat monosodic	MSMA	B 10 (5+) O 50 (4+) P 250 (10+)	2,3	Da, pentru bovine şi ovine
Hidroximetil-arsină	Acid cacodilic	B 25 (10+) O 50 (10+) P 250 (10+)	8,5—9,2	Da, pentru bovine şi ovine
5-brom-3-secbutil-6-metil-uracil	Bromacil	B 250 (10+) O 50 (8+) P 500 (10+)	1,8—22	Da, pentru ovine de la 5,5 kg/ha
2,6-diclor-benzonitril	Caroson	B 50 (1+) O 25 (10+) P 25 (10+)	2,2—6,6	Da, pentru ovine de la 3,3 kg/ha şi bovine de la 6,6 kg/ha
Acid N-1-naftilftalamic	Naptalam	B 175 (10+) O 100 (10+) P 250 (10+)	1,35—8,8	

B = bovine ; O = ovine ; P = păsări.
(+) = numărul zilelor în care se produce efectul toxic.
(++) = nici un efect nociv.

Scanned with OKEN Scanner

acestora de a modifica toxicitatea unor plante și în al doilea rînd datorită efectului lor teratogenetic.

Din punct de vedere chimic, aceste erbicide sînt acizi alifatici (acetic, propionic, butiric etc.) substituiți cu clor și radical fenoxi (5). Toți reprezentanții acestei clase de substanțe sînt solubili atît în apă, cît și în uleiuri.

(5) 

Clorfenoxiderivații acizilor grași sînt considerați hormoni vegetali, pentru că reglează creșterea plantelor prin modificarea metabolismului acestora. Un efect secundar al acestor erbicide este sporirea conținutului în nitrați al plantelor tratate. În plus, o serie de buruieni toxice tratate devin mai gustoase și astfel animalele le consumă cu mai multă plăcere.

Studiile de laborator au arătat că erbicidul 2, 4, 5-T are efect teratogenetic. Descendenții șoarecilor tratați au prezentat palatoschizis, chisti renali și malformații osoase. Studii ulterioare au arătat că produsul comercial conținea pe lîngă 2, 4, 5-T și cantități mici de dioxin care produce mortalitate embrionară, resorbție fetală și hemoragie gastrointestinală fetală. Efectul teratogenetic este deci datorat dioxinului și nu erbicidului pur (C l e g g, 1971).

Efectele teratogenetice ale impurităților de dioxin din erbicidul 2, 4, 5-T a dus la interzicerea ulterioară a acestuia.

Simtomatologie. La rumegătoare, toxicoza se manifestă prin anorexie, depresiune, astenie musculară, parezia prestomacelor, diaree. Treptat, animalele slăbesc și în final ajung într-o stare de mizerie fiziologică.

La cîine, toxicoza se manifestă prin ataxie, spasme periodice, melenă și hematemeză.

Modificări anatomopatologice. Acestea sînt nespecifice : congestie renală și hepatică, congestie și hemoragie gastrointestinală, tumefacția ganglionilor mezenterici etc.

Diagnosticul. Se pune în măsura în care se poate face o legătură între simptome, leziuni și informația că animalul ar fi putut avea acces la furajul erbicidat.

4.3.4. INTOXICAȚIA CU AMIDE

Amidele sînt erbicide relativ toxice.

Simptomatologie. Aceasta este necaracteristică și anume : anorexie, salivație, depresiune pînă la prostrație, dispnee etc.

Modificări anatomopatologice. Se remarcă congestie și hemoragie pe mucoasa abomasală și intestinală, congestia mucoasei traheale, a pulmonului și rinichilor.

Diagnosticul. El se stabilește numai în cazul în care se cunoaște cu certitudine faptul că animalul a fost expus la acest toxic.

4.3.5. INTOXICAȚIA CU COMPUȘII DE UREE SUBSTITUIȚI

Intoxicația se produce la animale ce consumă cantități relativ mari de compuși de uree substituită, deoarece în general aceștia au o toxicitate redusă. De exemplu DL_{50} orală a diclorureei (DCU, EH-2) pentru șobolani

este 31,6 g/kg corp. În același timp diuronul (DMU, DW) este iritant pentru mucoasă, este foarte toxic pentru oaie (DL_{50} orală 250 mg/kg corporală). Toleranța pentru compușii de uree substituită în lapte este de 1 ppm.

Simptomatologie. Semnele sînt necaracteristice și constau în diaree, dispnee, anorexie și depresiune corticală.

Modificări anatomopatologice. Acestea sînt nespecifice : congestie pulmonară, meningiană, hepatică etc.

Diagnosticul. Se poate preciza în măsura în care se cunoaște că animalul a fost expus la toxic.

4.3.6. INTOXICAȚIA CU DITIOCARBAMAȚI

Ditiocarbamații au o toxicitate moderată. În plus sînt folosiți pentru tratamente fitosanitare în concentrații mici, astfel că dacă se respectă instrucțiunile de folosire, riscul intoxicației pentru animale este foarte mic.

Simtomatologie. La rumegătoare, principalele semne în intoxicația acută sînt spasmele musculare, ataxia și depresiunea sistemului nervos central. În forma cronică se observă pe lîngă inapetență, slăbire etc. și alopecia.

Modificări anatomopatologice. Leziunile sînt necaracteristice și în general sînt de congestie și de degenerescență a organelor parenchimatoase în special a ficatului și rinichilor.

Diagnostic. Acesta se poate preciza în măsura în care se cunoaște că animalul a fost expus la toxic.

4.3.7. INTOXICAȚIA CU DERIVAȚII ACIDULUI BENZOIC

Derivații acidului benzoic sînt, de asemenea, erbicide cu toxicitate redusă. În condițiile aplicării corecte a erbicidului în tratamentul fitosanitar, intoxicațiile la animale sînt excluse.

Cînd se produce totuși intoxicația, semnele principale sînt convulsiile, timpanita acută, prostrația etc.

Leziunile. Ele sînt caracteristice : congestie renală, hepatică, hemoragia ganglionilor limfatici și epicardului etc.

Diagnosticul. Acesta se poate preciza în măsura în care se cunoaște faptul că animalul a fost expus la toxic.

4.3.8. INTOXICAȚIA CU DERIVAȚII DIPIRIDILICI

Există doi compuși dipiridilici folosiți ca erbicide și defoliante : diquatul și paraquatul.

Paraquatul produce o pneumonie fibroasă, progresivă, latentă la om. Smalley și Radeleff (1970) au descris efecte similare la oaie, porc și cobai.

Diagnosticul. Se pune pe baza evoluției lente și a semnelor de fibroză pulmonară progresivă. Se confirmă prin examenul chimic de laborator al țesuturilor afectate și al conținutului gastrointestinal.

Triazinele sînt erbicide cu remanență îndelungată în sol (luni sau ani). Toxicitatea lor este variată pentru om și animalele de laborator. În general, la rumegătoare doza toxică este de 150—250 mg/kg corp.

Toleranța triazinelor în lapte și carne este sub 0,02 ppm.

Simptomatologie. Este necaracteristică : anorexie, depresiunea sistemului nervos central, spasme musculare, astenie musculară, dispnee etc.

Modificări anatomopatologice. Se constată : ficat friabil, congestie hepatică și renală, hemoragii epicardice etc.

Diagnosticul. Se poate pune în măsura în care se stabilește că animalul a fost expus la toxic.

Tratamentul. Deoarece nu se cunosc antidoturi pentru erbicidele sintetice organice, în cazul toxicozelor determinate de acestea se recomandă tratamentul simptomatic : spălătura gastrică, administrarea vomitivelor, purgativelor (se contraindică purgativele uleioase care solubilizează toxicul și-l fac mai ușor absorbabil), analepticele cardio-respiratorii, calmante etc.

4.4. INTOXICAȚIA CU RATICIDE

Un calcul sumar poate ilustra pagubele enorme determinate numai de unele categorii de rozătoare : șoarecii și șobolanii. Teoretic o pereche de șoareci de casă poate avea într-un an patru miliarde de descendenți, o pereche de șoareci de cîmp 10—15 mii de descendenți la hectar, o pereche de șobolani cenușii 6—7 milioane de descendenți. Dacă socotim că un șoarece sau un șobolan consumă între 10—30 kg concentrate pe an, rezultă o pierdere impresionantă. La aceasta se adaugă efectele unor boli infectocontagioase sau parazitare ale căror vectori sînt rozătoarele.

Controlul înmulțirii rozătoarelor și în special a șobolanilor și șoarecilor este o problemă care încă nu și-a găsit rezolvarea optimă pînă în prezent, deși în acest scop sînt angajați mulți cercetători de specialități foarte diferite : biologi, chimiști, toxicologi, bacteriologi, virusologi etc.

Se pare că în prezent procedeul cel mai utilizat pentru stîrpirea rozătoarelor este cel prin intoxicare. Substanțele toxice folosite pentru deratizare nu sînt toxice doar pentru șobolani sau șoareci, ci cel puțin tot atît de toxice și pentru animalele utile, în special pentru carnivore și omnivore. De aceea, considerăm că medicul veterinar practician trebuie să cunoască efectul unora dintre cele mai utilizate raticide, riscul intoxicațiilor la animalele domestice, măsurile terapeutice și profilactice în toxicozele determinate de acestea.

4.4.1. INTOXICAȚIA CU ANTU (alfa-naftiltiouree)

ANTU-ul este un produs sintetic. Produsul tehnic conține aproximativ 98% substanță activă. Se prezintă sub forma unei pulberi cenușii-brune sau cenușii-violetă, foarte puțin solubilă în apă, nehigroscopică, nestabilă la lumină și aer și fără gust amar.

Etiologie. Sursa principală de intoxicaţie este reprezentată de momelile (carne, pîine etc.) presărate cu substanţa toxică, în special pentru cîine şi porc.

Rozătoarele, mai ales şobolanii, sînt foarte susceptibile la intoxicaţia cu ANTU. Şobolanul negru este cel mai sensibil. La doze mici şi repetate, şoarecii devin rezistenţi la intoxicaţie.

Cu toate că ANTU-ul este considerat toxic selectiv pentru rozătoarele pubere, nu este inofensiv şi pentru alte categorii de vîrstă. Timpul scurs de la ingerare pînă la moarte este scurt. Toxicitatea sa variază în raport cu :

— mărimea particulei : aparent particulele mai mari (50—100 μ diametru) sînt mai toxice decît cele mici (5 μ) ;

— vîrsta : animalele mature sînt mai susceptibile la intoxicaţie ;

— gradul de plenitudine al stomacului subiectului intoxicat : animalele cu stomacul parţial plin sînt mai susceptibile decît cele cu stomacul gol, deoarece ultimele vomită mai uşor, deşi ingeră o cantitate mai mică de toxic.

Dozele toxice (mg/kg corp) sînt următoarele : şobolan negru 2,5—10 ; şobolan de Alexandria 34—45 ; maimuţă 2 000 ; şoarece de casă 35—350 ; cîine adult 10—50 ; cîine tînăr 80—100 ; pisică 15—500 ; purcel 130—250 ; porc adult 25—50 ; pui de găină 750—2 500 ; cal 27—80 ; om circa 4 000.

Patogenie. ANTU-ul produce o creştere a permeabilităţii capilarelor pulmonare, probabil datorită inhibiţiei tirozinazei, care are drept efect inhibiţia proceselor oxidative. Drept consecinţă, se modifică procesul de oxidare al acidului ascorbic, care intervine în formarea cimentului intercelular. Se produce astfel edemul pulmonar şi moartea prin asfixie.

ANTU-ul este un emetic puternic. Aceasta protejează animalele ce pot vomita. Deoarece rozătoarele nu vomită ele sînt mai susceptibile. Efectul emetizant se datoreşte atît acţiunii locale, cît şi celei centrale a toxicului.

Simptomatologie. Primele semne sînt salivaţia şi vomitarea, care apar la cîteva minute sau ore de la ingerarea toxicului. Mai tîrziu, apare dispneea, tusea, jetajul spumos, ralurile crepitante „în ploaie", tahicardie, diminuarea şocului cardiac datorită congestiei şi edemului pulmonar şi revărsărilor pericardice, diareea, hipotermia şi coma. Animalul moare în cel mult 12 ore de la ingerarea dozei letale, supravieţuirea peste 12 ore indicînd un prognostic mai favorabil. Cauza morţii este anoxia datorită edemului pulmonar şi insuficienţei cardiace. Din cauza insuficienţei circulatorii se poate produce cianoza periferică.

Modificări anatomopatologice. Leziunile frecvent întîlnite sînt : edemul pulmonar, hidropericardul, hidrotoraxul, catarul mucoasei gastrointestinale, congestia renală, cianoza pielii şi a mucoaselor.

Diagnosticul. Se stabileşte pe baza semnelor clinice şi a leziunilor. Testele chimice pentru determinarea toxicului sînt de obicei neconcludente, mai ales la animalele care au murit la mai mult de 24 ore după ingerarea toxicului. Se impune diagnosticul diferenţial cu intoxicaţia cu uree (puţin probabilă la carnivore) şi intoxicaţia cu organofosforice (de obicei lipsesc revărsările pleurale şi pericardice).

Tratament. Nu există antidot, iar tratamentul simptomatic de cele mai multe ori dă rezultate nesatisfăcătoare, mai ales după ce edemul pulmonar s-a instalat.

Scanned with OKEN Scanner

Intervenția imediată prin spălătură gastrică, administrarea de vomitive dau bune rezultate. Se pare că N-amilmercaptanul și alte substanțe tiolice (care conțin gruparea SH) reduc mortalitatea. Aerosolii cu siliconi (10%) împiedică formarea spumozităților în bronhiole și se recomandă în cazul în care edemul pulmonar s-a declanșat. Se mai recomandă atropina, cortizonul și venisecția. S-au obținut bune rezultate terapeutice prin administrarea i.v. a dozelor mari de vitamină C.

Indiferent de schema terapeutică aplicată se recomandă antibio-prevenția.

Profilaxie. Animalele trebuie evacuate din adăposturi cel puțin 7—8 zile cît durează acțiunea și momelile trebuie controlate pentru a nu fi răspîndite prin adăpost de către rozătoare. Cadavrele șobolanilor și șoarecilor omorîți trebuiesc îndepărtate imediat și distruse sau aruncate la puțul sec.

4.4.2. INTOXICAȚIA CU FLUORACETAT ȘI FLUORACETAMIDĂ

Fluoroacetatul monosodic (Produsul 1080) și fluoroacetamida au fost folosite pentru combaterea rozătoarelor și într-o măsură mai mică a insectelor.

Amîndouă sînt substanțe incolore, insipide și relativ ușor solubile în apă. În mod obișnuit ele se amestecă în momeli cu : pîine, tărîțe sau morcov pentru uciderea șobolanilor și șoarecilor și în unele țări chiar a iepurilor. Preparatul comercial este o soluție de 0,2—0,3% substanță activă colorată artificial. În unele țări (de exemplu în Marea Britanie), folosirea toxicului în zone ca ariile de treer, docurile pentru cereale etc. este interzisă. Produsul 1080 este un toxic foarte eficient pentru uciderea șobolanilor, deoarece neavînd miros nu poate fi detectat de organele de simț al acestora. În plus există o perioadă de întîrziere a apariției semnelor clinice după consumul momelii, deci șobolanii nu intră în panică imediat, astfel încît un număr mare de indivizi poate fi ucis în cursul unei acțiuni de deratizare. Din păcate însă, produsul 1080, nu este un toxic selectiv, ba mai mult, este mai toxic pentru animalele domestice decît pentru rozătoarele sălbatice. Un alt dezavantaj al acestuia este că poate produce intoxicații în lanț la animalele care consumă carnea cadavrelor animalelor intoxicate.

Dozele mortale (mg/kg corp) de fluoroacetat de sodiu sînt următoarele : om 2—5 ; cal 0,5—1,75 ; oaie 0,25—0,5 ; capră 0,3—0,7 ; porc 0,3—0,4 ; cîine 0,05—0,2 ; pisică 0,3—0,5 ; păsări 6—30. Cîinii și porcii se pot intoxica mortal, prin consumarea cadavrelor șobolanilor sau păsărilor ucise cu preparatul 1080.

Mai sensibile la intoxicație sînt animalele gestante, în lactație și tineretul. Sugarii se pot intoxica cu laptele mamelor expuse.

Fluoroacetații se absorb prin mucoasa digestivă, respiratorie și prin soluțiile de continuitate ale pielii, dar nu și prin pielea intactă.

Mecanism de acțiune. Fluoroacetatul se poate substitui acetilcoenzimei A, combinîndu-se cu oxalacetatul în ciclul lui Krebs și astfel rezultă acidul fluorocitric. Acesta din urmă inhibă aconitaza, ceea ce duce la blocarea ciclului Krebs și la formarea unui exces de acid citric. Acesta se

combină parțial cu Ca și Mg din sînge determinînd hipocalcemia și hipomagneziemia, iar parțial poate bloca o serie de enzime celulare, acțiuni ce duc la inhibiția respirației celulare. Latența manifestărilor clinice se datorește faptului că fluorocitratul este agentul toxic, iar pentru producerea lui din fluoroacetat este necesară o perioadă de timp ce variază între o jumătate de oră și trei ore.

Simptomatologie. După o perioadă latentă de 1/2—3 ore de la consumul momelii cu toxic, simptomatologia debutează brusc, violent și cu evoluție supraacută sau acută.

În general, erbivorele exteriorizează simptome predominant cardiace, în timp ce carnivorele manifestă tulburări ale sistemului nervos central și hipermotilitate gastrointestinală.

La rumegătoare, simptomatologia cardiacă constă în aritmie, fibrilație ventriculară, puls mic și slab. Animalele gem, scrîșnesc din dinți, exteriorizînd o durere mare. În final se produc accese de convulsii, dar nu violente ca la carnivore.

La cabaline se pot observa tremurături și transpirație intensă. La porc apar atît semne ale insuficienței cardiace cît și nervoase. La cîine semnele debutează cu o perioadă de neliniște și hiperexcitabilitate. Deplasarea fără țintă se transformă într-o alergare sălbatică însoțită de un lătrat violent. Subiectul manifestă anxietate și halucinație. De la început se poate observa vomitarea, defecarea și urinarea repetată. Tenesmele continuă și după ce intestinele și vezica au fost evacuate de conținut. Fecalele sînt moi, dar nu apoase. Alergarea și lătratul sînt întrerupte de crize de contracție tonică și clonică, opistotonus și pedalarea în decubit lateral. După trecerea crizei, animalul zace un timp într-o stare de istovire evidentă. Pe măsură ce toxicoza progresează și se apropie de sfîrșitul letal convulsiile devin mai slabe și mai frecvente. În final animalul intră în comă, are tendința la asfixie datorită căreia moare în decurs de 2—12 ore de la apariția semnelor.

La pisică se observă o aritmie cardiacă, hiperestezie și mieunat sinistru.

Modificări anatomopatologice. Se instalează rapid rigiditate cadaverică, membrele fiind în majoritatea cazurilor, în extensie pronunțată. Se constată cianoza mucoaselor și congestia organelor parenchimatoase, în special a ficatului și rinichilor. Pe cord se pot observa hemoragii. Tubul digestiv este de obicei golit de conținut ca și vezica urinară. La rumegătoare s-a descris în unele cazuri o hemoragie difuză viscerală.

Diagnostic. Diagnosticul se pune pe baza anamnezei, semnelor clinice și anatomopatologice. Analiza chimică pentru fluoroacetat este dificilă datorită transformării rapide a acesteia în organism.

Diagnosticul diferențial se impune cu intoxicația cu stricnină, organoclorurate, plumb, ca și cu turbarea și hipocalcemia de lactație la cățele.

Tratament. Nu există antidot. Remediul cardinal este calmarea animalului și reducerea convulsiilor prin administrarea barbituricelor. Trebuie totuși acționat cu precauție, deoarece barbituricele pot depresa centrul respirator. Gluconatul de calciu, soluție 10% în doze de 1—3 g la carnivore se recomandă a fi folosit pentru a combate hipocalcemia și convulsiile.

Scanned with OKEN Scanner

Se recomandă, de asemenea, administrarea orală în doză de 10 ml/kg corp soluțiile de alcool 50% și totodată acid acetic 5%. Cele două soluții se administrează concomitent, după amestecarea extemporanee.

INTOXICAȚIA CU STRICNINĂ

Stricnina este un alcaloid indolic foarte toxic, care se găsește în semințele plantei *Strychnos nux-vomica*, alături de brucină care este mai puțin toxică. Atît stricnina, cît și brucina s-a obținut pe cale sintetică.

În stare pură, stricnina se prezintă sub formă de cristale rombice foarte puțin solubile în apă, ușor solubile în alcool etilic, benzen și cloroform. Are gust amar foarte puternic, sesizabil chiar la diluții de 1 : 60 000.

În mod curent, stricnina se folosește ca stimulent neuromuscular și ruminator, mai puțin ca agent de distrugere a animalelor dăunătoare : cîini vagabonzi, șoareci, șobolani, păsări sălbatice.

În comerț se găsesc următoarele preparate de stricnină : extr. strychni sicccum cu 15% alcaloizi totali, Tra. strychni cu 0,25% alcaloizi totali (concentrații exprimate în echivalenți de stricnină și brucină) și pilule de stricnină cu 0,05 și 0,1 g substanță activă.

În afară de intoxicațiile deliberate în cursul acțiunilor de distrugere a dăunătorilor, se pot produce intoxicații accidentale prin consumul preparatelor cu stricnină, consumul cadavrelor animalelor stricnizate, restul de material vomitat care conține stricnină etc. Intoxicația cu stricnină poate evolua ca o afecțiune iatrogenă în cazul greșelilor de calcul a dozei (doza terapeutică este apropiată de doza letală) sau în cazul confuziilor de substanțe medicamentoase (de obicei fiolajele). Trebuie amintit cu această ocazie necesitatea verificării etichetei oricărui preparat medicamentos, înaintea administrării pacientului, pentru a evita consecințele, uneori fatale.

Stricnina este o substanță foarte toxică. Dozele letale orale (mg/kg corp) aproximative variază cu specia, după cum urmează : bovine 0,5 ; cabaline 0,5 ; porcine 0,5—1 ; cîine 0,75 ; pisică 2 ; păsări 5 ; șobolan 3 (după B u c k și col., 1974).

Doza letală injectabilă este de 2—10 ori mai mică decît cea orală. Uneori se înregistrează cazuri mortale chiar la doze mai mici decît cele terapeutice. M i t c h e l l (1947) citează cazul unei vaci moartă la doza unică de 33 mg stricnină.

Patogenie. Stricnina se absoarbe rapid la nivelul mucoasei digestive și este difuzată cu repeziciune în întregul organism. Prin pielea intactă se absoarbe foarte puțin.

Ca majoritatea alcaloizilor, stricnina afectează în mod direct sistemul nervos central, producînd excitația centrilor bulbari, medulari și centrilor motori autonomi ai cordului. Ca urmare crește activitatea reflexă și în consecință răspunsul efectorilor (mușchii striați), devine foarte puternic. Excitația nervoasă de natură stricnică se poate explica prin scăderea pragului excitabilității nervoase. O excitație senzorială minimă, produsă de un stimul extern, va determina un răspuns difuz, ascendent și descendent de-a lungul măduvei spinării în loc să urmeze calea arcului reflex simplu, coordonat. Ca urmare în locul unui răspuns coordonat, se pro-

Scanned with OKEN Scanner

duce o contracție tonică generalizată a tuturor extensorilor. Convulsia de origine medulară este nesimetrică și necoordonată.

Mecanismul de acțiune al stricninei nu e cunoscut în totalitate. Una dintre păreri este aceea că stricnina se combină cu acetilcolinesteraza, ceea ce ar determina exagerarea răspunsului la acetilcolină. Aceasta însă nu explică toate efectele stricninei.

Eliminarea stricninei din organism se face lent (are proprietăți cumulative) prin urină (20% din concentrația totală a substanței eliminate), lapte, salivă, sucuri digestive. O parte din toxic este distrus prin oxidarea la nivelul ficatului.

Simptomatologie. Semnele clinice apar într-un interval variabil de la ingestia toxicului, între 10 minute și 2 ore, mai frecvent în prima jumătate de oră. Evoluția simptomatologiei este supraacută, rareori acută și întotdeauna alarmantă de la început, mai ales în prezența stimulilor senzoriali de intensitate medie sau mare (lumină, zgomote, lovire etc.).

Semnele care apar cel mai devreme sînt frica, nervozitatea, rigiditatea musculaturii feței și gîtului. Mai tîrziu apar crize de tetanie violentă, fie spontan, fie în urma atingerii, producerii zgomotelor sau luminii puternice în mediul exterior. Animalele iau o poziție forțată, de obicei cu extremitățile în extensie. Datorită spasmului tetanic, animalul poate să-și piardă echilibrul și să cadă în decubit lateral. În această poziție, de obicei membrele sînt înțepenite, gîtul este arcuit, urechile sînt rigide, comisurile gurii sînt trase înapoi, descoperind astfel dinții, animalul dînd impresia că rînjește (rîsul sardonic). Datorită contracturii diafragmei și a mușchilor intercostali respirația se oprește în anumite momente, deci devine aritmică. Criza poate dura cîteva secunde sau cîteva minute, după care este urmată de o pauză de relaxare. Perioadele de relaxare devin din ce în ce mai scurte pe măsură ce intoxicația evoluează către sfîrșitul letal. În timpul convulsiilor pupilele sînt dilatate, mucoasele devin cianotice datorită asfixiei. Frecvent apar emisiuni de urină și fecale. Fără intervenție terapeutică simptomatologia durează pînă la 2 ore și rareori animalele supraviețuiesc peste această limită.

Leziuni. Rigiditatea cadaverică se instalează rapid după moarte, iar relaxarea ulterioară urmează de asemenea mai repede decît în mod obișnuit. Nu există leziuni caracteristice. Cianoza, echimozele, petețiile și alte leziuni traumatice sînt dovada violenței crizelor și hipoxiei tisulare. Unii autori consideră hemoragiile în pancreas și timus ca fiind patognomonice.

Dagnosticul. Acesta se precizează pe baza semnelor clinice și evoluția dramatică a acestora. Confirmarea diagnosticului se poate face prin test biologic, prin următorul procedeu:

— se extrage conținutul gastric sau urina, cu un volum egal de acid sulfuric sau clorhidric; proba extrasă se filtrează sau se centrifughează; filtratul se neutralizează cu hidroxid de amoniu pînă la *p*H 7—8; se injectează 0,5 ml, filtrat neutralizat în sacul dorsal al unei broaște sau în cavitatea peritoneală la un șoarece.

Testul este pozitiv dacă apar contracțiile tipice intoxicației cu stricnină în decurs de 2—4 minute de la injectare.

Tratament. Obiectivele primordiale ale tratamentului intoxicatului cu stricnină sînt menținerea relaxării și prevenirea asfixiei. Pentru relaxare

Scanned with OKEN Scanner

nu se va folosi morfina deoarece produce inhibiție bulbară și creșterea excitabilității reflexe a măduvei spinării. Se vor folosi barbituricele în dozele terapeutice obișnuite. Pentru menținerea animalului în stare de sedație nu se recomandă repetarea administrării barbituricului, ci anestezia prin inhalație sau administrarea metacarbamatului (0,1—0,15 g/kg).

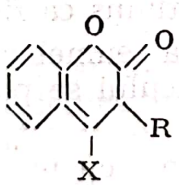
După administrarea barbituricelor se recomandă spălătura gastrică cu permanganat de potasiu sol. 1 : 1 000—1 : 2 000, acid tanic 2% sau cu ceai tare (conține ac. tanic). Dacă se folosește acidul tanic, se recomandă ca spălătură finală să se facă cu ser fiziologic pentru a îndepărta excesul de acid sau tanatul de stricnină din stomac. În cazul în care se folosesc vomitive, se indică intubația traheală pentru prevenirea aspirației vomitatului în pulmon. Pentru stimularea diurezei se recomandă injectarea i.v. a soluției de glucoză 47‰ sau perfuzia cu soluție de manitol 5% în ser fiziologic (7 ml/kg/oră). Eliminarea toxicului poate fi sporită prin administrarea orală a clorurii de amoniu (0,1—0,15 g/kg).

Pe tot timpul evoluției intoxicației se va asigura liniște și repaus complet, semiobscuritate și temperatură constantă.

4.4.4. INTOXICAȚIA CU SUBSTANȚE CUMARINICE (WARFARINA ȘI ALTE RATICIDE ANTICOAGULANTE)

În anii 1920 și 1925 s-a observat un sindrom hemoragic la animale din Canada și Dakota de Nord în Statele Unite ale Americii. Observațiile au arătat că sindromul era asociat cu consumul de trifoi mucegăit. Aproximativ 10 ani mai tîrziu s-a dovedit că simptomele se datoresc unei deficiențe de protrombină cauzată de un produs de metabolism al cumarinei ce se găsea în trifoiul mucegăit. În primii ani după 1940 s-a reușit sinteza unui principiu anticoagulant activ numit dicumarol sau bishidroxicumarina, identic cu cel ce produsese sindromul hemoragic în episoadele din anii 1920. Mai tîrziu dicumarolul a fost adaptat pentru folosirea sa în terapia bolilor trombotice, bolii coronariene și pentru combaterea rozătoarelor dăunătoare. Cumarinele și compușii înrudiți sînt folosiți astăzi doar ca raticide.

Etiologie. Raticidele anticoagulante sînt derivați de cumarină cu următoarea structură :



R=radical organic
X=OH

Cele mai utilizate raticide cumarinice folosite în țara noastră sînt : warfarină (ratitox, delicia, tomorin), racunin, oxicumarin, dicumarol, cumaclor etc.

Unele preparate cu warfarină conțin și sulfochinoxalină, o sulfamidă cu eliminare lentă, care inhibă bacteriile producătoare de vitamină K în tubul digestiv al rozătoarelor. Prezența acesteia este de o valoare relativă, avînd în vedere efectul toxic rapid al ingredientului principal.

Deşi toate animalele sînt susceptibile la intoxicaţia cu substanţe cumarinice, totuşi cele mai frecvent afectate par să fie carnivorele şi porcul, care consumă momelile otrăvite sau cadavrele animalelor warfarinizate. Consumul acestora din urmă este mai periculos deoarece s-a constatat că efectul toxic al warfarinei este sporit cînd este administrată odată cu carnea de cadavru decît cînd aceeaşi doză este administrată cu sonda. Dozele toxice variază cu specia. Toxicoza poate fi produsă atît cu doze unice, cît şi cu doze mici şi repetate. Toxicitatea warfarinei pentru diferite specii este arătată în tabelul 25.

Toxicitatea cumarinei şi derivaţilor ei este influenţată de anumiţi factori. Deficienţa de vitamina K, determinată de consumul unor raţii bogate în grăsime sau de terapia orală prelungită cu antibiotice, sporeşte sensibilitatea animalelor la substanţele cumarinice. Bolile hepatice care determină diminuarea sintezei de protrombină, bolile renale care întîrzie eliminarea toxicului, hemofilia, cahexia, debilitatea, hipertensiunea, intervenţiile chirurgicale etc. cresc susceptibilitatea subiecţilor pentru intoxicaţia cu anticoagulante cumarinice. Corticosteroizii de asemenea favorizează toxicoza, în timp ce barbituricele şi meprobamatul au efect contrar.

Plantele ce conţin cumarină, ce pot fi prezente în furaje, pot spori susceptibilitatea erbivorelor la intoxicaţia cu wafarină. Între aceste plante cele mai cunoscute sînt : vinariţa *(Asperula odorata)*, trifoiul *(Trifolium pratense)*, sulfina *(Melilotus officinalis)*.

Pătrunderea cumarinicelor în organism se face de obicei pe cale digestivă odată cu furajele, mai rar pe cale parenterală (intoxicaţie iatrogenă) sau pe calea respiratorie. Derivaţii cumarinici nu se absorb prin pielea intactă. Absorbţia are loc în cea mai mare parte în intestin şi este lentă, probabil datorită *p*H-ului alcalin. Warfarina poate fi detectată în sînge la scurt timp de la ingerare, pînă la o oră, dar concentraţia maximă se realizează la 6—12 ore. Cea mai mare parte din warfarina absorbită în sînge este legată de proteina plasmatică, este metabolizată încet în aproximativ 2—4 zile. Administrarea vitaminei K nu sporeşte rata eliminării ei. Principalele căi de eliminare ale warfarinei sînt calea urinară, mamară şi digestivă.

Patogenie. Raticidele cumarinice tulbură sinteza factorilor de coagulare de către ficat. Efectul major ale acestora este inhibiţia sintezei de protrombină, ca rezultat al interferenţei cu acţiunea vitaminei K. Cumarinicele nu distrug protrombina, deşi pot să inhibe conversia protrombi-

Tabelul 25

Toxicitatea warfarinei pentru diferite specii (după B u c k şi col. 1974)

Specia	Doza toxică unică	Doze repetate
Şobolan	50—100 mg/kg	1 mg/kg timp de 5 zile
Cîine	50 mg/kg	5 mg/kg timp de 5—15 zile
Pisică	5—50 mg/kg	1 mg/kg timp de 5 zile
Porc	3 mg/kg	0,05 mg/kg timp de 7 zile
Rumegătoare	—	200 mg/kg timp de 12 zile
Păsări	50% din greutatea corporală, din hrana ce conţine 0,1 ppm warfarină	

nei în trombină. S-a dovedit că warfarina inhibă sinteza factorilor VII, IX și X, ce intervin în coagularea sanguină. Ca urmare, în decurs de 1—24 ore de la pătrunderea toxicului în organism se produce o hipoprotrombinemie.

Se pare că warfarina nu are acțiune toxică directă asupra ficatului. Hipoxia și anemia, ca rezultat a hemoragiei, pot cauza necroza hepatică, care este așadar secundară „leziunii" primare biochimice.

Derivații cumarinici reduc aglutinarea plăcuțelor sanguine și diminuează adeziunea acestora, dar nu au nici un efect asupra trombilor deja constituiți, oprind doar procesul de mărire al acestora.

Simptomatologie. Intoxicația cu warfarină și alte cumarinice poate evolua cu o simptomatologie acută în cazul ingerării unor cantități mari de toxic, sau cu o simptomatologie subacută ori cronică, în urma ingerării unor cantități mici dar în mod repetat.

Semnele clinice pot apare după 12—24 de ore sau după cîteva zile și se manifestă printr-un sindrom hemoragipar. Uneori, animalele pot fi găsite moarte, fără să se fi observat vreun semn de boală Aceasta se întîmplă cînd hemoragiile au loc în encefal, sacul pericardic, mediastin sau torace. Cel mai frecvent toxicoza debutează cu abatere sau neliniște, apoi tulburări de mers (ataxie, mers în manej), tremurături musculare, dureri articulare, hemoragii subcutanate la cele mai ușoare atingeri, mai ales la nivelul articulațiilor membrelor sau proeminențelor osoase, gingivoragii, hematoame subcutanate cu sînge necoagulat mai ales pe cap, urechi, vulvă, coapse și abdomen, hemoragii intraoculare, epistaxis, hematurie, melenă, dispnee, tahicardie, sufluri endocardice funcționale etc.

În formele subacute (cronice), animalele sînt anemice și slăbite, prezintă dispnee, epistaxis, melenă și uneori hematemeză, hemoragii sclerale și intraoculare. Hemoragia pulmonară se traduce prin apariția jetajului spumos, fin aerat, dispnee și semne fizice pulmonare ce atestă prezența lichidului în alveole și bronhii (submatitate, raluri crepitante sau subcrepitante în ploaie). Uneori se observă tumefacție periarticulară și hematoame subcutanate.

Warfarina a provocat avort la bovine, atît în intoxicațiile spontane, cît și în intoxicația experimentală.

Modificări anatomopatologice. Leziunea caracteristică este hemoragia generalizată în cavități (torace, mediastin etc.), în jurul articulațiilor, sub piele, în spațiul subdural și în canalul rahidian. Este posibilă și hemoragia gastrointestinală. Cordul apare ca stropit cu fuxină, iar ficatul prezintă necroză centrolobulară. În cazul în care toxicoza a evoluat mai mult timp, țesuturile pot avea o culoare icterică.

Diagnostic. Acesta se pune pe baza simptomatologiei acute și pe baza hemoragiilor generalizate. Diagnosticul diferențial se face cu aflatoxicoza și hipovitaminoza K, mai ales la păsări și porc.

Tratament. Animalele afectate trebuie manevrate cît mai puțin, pentru a evita sau a minimaliza traumele. Sedarea sau anestezia ușoară poate ajuta în acest sens. În cazurile acute se poate administra sînge total, pentru a furniza protrombină și factorii VII, IX și X. Se recomandă injectarea i.v. a 20 ml/kg corp sînge citratat (0,5—1%), din care $^1/_2$ se va administra rapid, iar restul cu o viteză de aproximativ 2 ml/minut (aproximativ 20 picături/minut). Se recomandă de asemenea administrarea vitaminei K_1

Scanned with OKEN Scanner

în doză de 1 mg/kg corp la porc și cîine ca suspensie 5% în glucoză 5% timp de 4—6 zile. Vitamina K sintetică nu este eficientă. Se mai recomandă și sărurile de calciu în dozele terapeutice cunoscute.

4.4.5. INTOXICAȚIA CU SĂRURI DE THALIU

Thaliul, sub formă de acetat și sulfat, este apreciat ca un bun raticid. Cel mai des utilizat este sulfatul de thaliu preparat sub formă de pulbere sau pastă, cu un conținut de 1—3% substanță activă colorată artificial, care se aplică pe diferite momeli ca : grăunțe, pîine, carne etc.

Produsele comerciale cele mai cunoscute sînt : zelio, soril, ramor, suruk etc. Dozele letale (mg/kg corp) ale sulfatului thalos sînt 50—75 pentru șobolani și 50 pentru șoareci. Acetatul thalos este mai toxic, dozele letale pentru cele mai multe specii fiind 20—25 mg/kg corp.

Sărurile de thaliu au efect cumulativ. Cele mai sensibile animale la intoxicația cu săruri de thaliu sînt pisica și cîinele.

Patogenie. Thaliul se absoarbe repede în tractusul gastrointestinal. Concentrația maximă în sînge este atinsă la 2—4 ore de la ingerare. Cea mai mare parte a toxicului se depune în mușchi, ficat, rinichi, creier, pulmon și piele. Se elimină lent prin urină, salivă, transpirație, fecale timp de săptămîni sau luni ceea ce explică efectul său cumulativ.

Ca și plumbul și arsenul, se crede că thaliul se combină cu enzimele mitocondriale purtătoare ale grupării SH tulburînd astfel procesul de fosforilare oxidativă. Experiențele „in vitro“ au demonstrat că thaliul inhibă respirația aerobă a pielii, creierului și rinichilor.

Cercetări recente au arătat că thaliul se substituie potasiului în țesuturile excitabile, în primul rînd în mușchi și nervi. La microscop au fost observate granule în mitocondrii care se crede că ar fi depozite de thaliu ce se substituie altor cationi, probabil potasiului.

Thaliul acționează ca iritant local al mucoasei digestive, rinichilor, pielii (inhibă secreția sudorală), nervilor (produce orbirea datorită nevritei optice) și encefalului.

Simptomatologie. Se descriu trei forme clinice ale toxicozei cu thaliu : acută, subacută și cronică.

Forma acută se caracterizează prin apariția simptomelor la 1—4 zile de la ingerarea toxicului. Primele semne sînt cele ale gastritei acute (vomitare frecventă), urmată de diaree hemoragică severă, cu colică abdominală. La pisică s-au observat și ulcere linguale. De asemenea, se mai poate observa dispneea, oliguria, albuminuria, tremurăturile musculare și chiar paralizia. Moartea se produce în 3—6 zile datorită deshidratării și intoxicației uremice.

Forma subacută apare la 3—7 zile de la ingerarea toxicului. Debutul toxicozei are loc tot cu semne de gastroenterită, dar de o intensitate mai redusă și cu o evoluție mai îndelungată decît în forma acută. În forma subacută, tulburările de la nivelul pielii sînt mai pronunțate și apar obișnuit după 7—10 zile de la ingerarea toxicului. La început se produce congestia și la scurt timp pustulizarea stratului superficial al pielii, mai întîi pe urechi și bot, apoi în regiunea axilară abdominală inferioară și apoi se generalizează pe torace și abdomen.

Un semn pronunțat și caracteristic este congestia mucoasei bucale la 4—6 zile de la ingestia toxicului. Se observă de asemenea congestia pronunțată a mucoasei conjunctivale și a sclerei care mai tîrziu se poate transforma într-o inflamație a acestora.

Fenomenele congestive în general se transformă în fenomene inflamatorii, astfel încît după 4—7 zile, în afară de dermatită, conjunctivită etc., poate interveni și bronhopneumonia acută.

În aproximativ 7—10 zile se produce căderea părului, crustizarea și infectarea pielii. În acest stadiu animalele pot muri.

Forma cronică apare la 7—10 zile de la ingestia toxicului, semnele digestive și nervoase sînt foarte șterse. În schimb leziunile cutanate sînt proeminente : alopecia, uscarea și crustizarea pielii, cu gravitate maximă după 1—3 săptămîni de la ingestie. Dacă expunerea la toxic a fost îndelungată este posibil ca animalul să piardă tot învelișul pilos. Dacă expunerea n-a fost prea severă, foliculii piloși pot regenera și corpul se acoperă treptat de păr.

Modificări anatomopatologice. Tabloul anatomopatologic depinde de cantitatea de toxic ingerată și de durata evoluției bolii.

În formele acute, leziunea predominantă este cea de gastroenterită și eventual de inflamația mucoasei respiratorii.

În formele subacute, gastrita nu este severă, în schimb se observă cu ușurință fenomene degenerative ale mușchiului cardiac, rinichilor, ficatului, congestia și hemoragiile splinei, rinichilor și cordului.

În formele cronice, leziunile predominante sînt : alopecia, uscăciunea și crăparea pielii și uneori supurațiile pielii.

Diagnosticul. Acesta se pune pe baza semnelor clinice. Anamneza care dezvăluie o tulburare digestivă acută (vomitare, diaree) ce precede cu cîteva zile simptome ca dispneea, congestia mucoasei bucale, conjunctivale, sclerale etc., justifică suspiciunea intoxicației cu săruri de thaliu.

În formele subacute și cronice (care pot fi precedate de evoluție acută), diagnosticul se bazează pe simptomele și leziunile cutanate.

Diagnosticul diferențial la cîine trebuie să aibă în vedere intoxicațiile cu metale grele (Pb, As), hepatita Rubarth, helmintozele digestive și cardiace, rîia demodectică, eczemele etc.

Evoluție. Forma acută este cea mai frecvent întîlnită. Uneori intoxicația poate avea de la început o evoluție cronică sau subacută. Alteori, debutul acut este urmat de o evoluție subacută sau cronică.

Prognosticul. Este grav deoarece toxicoza sfîrșește cel mai adesea prin exitus.

Tratament. În primul rînd se recomandă îndepărtarea restului de toxic din tubul digestiv, prin administrarea emeticelor (apomorfină). Datorită absorbției rapide a thaliului din tubul digestiv este puțin probabil ca emeticele să aibe efectul scontat după 3—4 ore de la expunerea la toxic.

Difeniltiocarbazona (ditizona) a dat rezultate bune la cîine asociată cu terapia de susținere a marilor funcțiuni.

În cazurile acute se recomandă doza de 70 mg/kg ditizonă de trei ori pe zi. Ditizona se contraindică la pisica intoxicată cu thaliu deoarece aceasta favorizează înrăutățirea bruscă a stării animalului manifestată prin depresiune corticală, icter și moarte în decurs de 3—4 zile de la începerea tratamentului.

Tratamentul de susţinere poate fi făcut cu unul sau mai multe din următoarele medicamente : clorură de potasiu (2—6 g zilnic divizate în 3—4 reprize) în măsura în care funcţia renală este restabilită ; bicarbonat de sodiu 0,3—3 g zilnic ; seruri fiziologice ; complex B ; antibiotice.

În formele cronice se recomandă administrarea unor doze mai mici de ditizonă, deoarece aceasta fiind un chelant puternic determină un transfer rapid al thaliului din ţesut în sînge şi ca urmare acutizarea intoxicaţiei.

4.4.6. INTOXICAŢIA CU DERIVAŢII DE FOSFOR

Intoxicaţia cu fosfură de zinc (Zn_3P_2). Produsul comercial poartă numele de zintan şi se prezintă ca o pulbere gri-închis, cu un conţinut aproximativ 15% fosfor. Este un raticid preferat, pentru faptul că şobolanii tind să moară în spaţii deschise şi cadavrele nu reprezintă surse toxice datorită descompunerii rapide a substanţei toxice. În stare uscată, zintanul are un miros plăcut asemănător cu cel al carbidului. La umezeală, în mediu acid şi în prezenţa aerului şi CO_2 se descompune în hidrogen fosforat (PH_3) şi îşi pierde astfel toxicitatea.

Toxicitatea fosfurii de zinc depinde de specie şi în mare măsură de aciditatea momelii ca şi de aciditatea sucului gastric.

DL_{50} pentru şobolani este de 45—150 mg/kg corp, pentru rumegătoare 40—50 mg/kg corp. Cîinii cărora li se administrează pe stomacul gol (aciditate scăzută) 300 mg/kg corp substanţă toxică pot supravieţui, dar dacă li se administrează aceeaşi doză cu hrana normală (care stimulează secreţia de HCl) pot face intoxicaţie. Administrată pe stomacul gol substanţa toxică este deci mult mai bine tolerată.

Patogenie. Toxicitatea fosfurii de zinc se datoreşte eliberării hidrogenului fosforat în mediu acid, conform reacţiei (5) :

$$P_2Zn_3 + 6(H^+ + Cl^-) \rightarrow 2\,PH_3 + 3\,ZnCl_2 \qquad (5)$$

Hidrogenul fosforat se absoarbe în circulaţie de unde acţionează asupra encefalului, glandelor endocrine, elementelor figurate ale sîngelui, ficatului, rinichilor, plămînului etc.

Simptomatologie. Semnele intoxicaţiei se instalează rapid în aproximativ 15—60 minute de la ingerarea toxicului dar nu sînt caracteristice. La început se observă inapetenţă, accelerarea respiraţiei, care ulterior devine stertoroasă. Animalele de asemenea vomită la început, iar conţinutul gastric poate fi hemoragic. La cabaline se observă colici, iar la rumegătoare, timpanism. Aceste simptome sînt urmate mai tîrziu de ataxie, adinamie, decubit, tendinţa la asfixie, întreruptă din timp în timp de convulsii.

La cîine, intoxicaţia cu fosfură se poate asemăna din punct de vedere a simptomatologiei cu turbarea. O examinare atentă a respiraţiei şi a conţinutului gastric vomitat permite sesizarea mirosului caracteristic aliaceu în cazul intoxicaţiei cu fosfuri.

Modificări anatomopatologice. Cel mai frecvent se constată congestie şi edem pulmonar, uneori hemoragii subpleurale, hidrotorax, congestia ficatului, rinichilor etc. La deschiderea stomacului, conţinutul său are miros de acetilenă sau de usturoi (aliaceu).

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic. Diagnosticul se pune pe baza semnelor clinice și pe baza informației anamnetice, care confirmă expunerea posibilă la toxic. Mirosul caracteristic al respirației și mai ales al conținutului gastric este unul dintre semnele cele mai obiective pentru precizarea diagnosticului.

Evoluția. Este rapidă spre exitus. Cel mai frecvent animalele mor la cîteva ore și rar supraviețuiesc peste 2 zile de la ingerarea toxicului.

Prognosticul. Acesta este grav.

Tratament. Nu există tratament specific. Se poate încerca eliminarea toxicului din stomac prin spălătură gastrică cu bicarbonat de sodiu, soluție 5%, care neutralizează aciditatea gastrică în același timp. De asemenea se recomandă administrarea gluconatului de calciu sau lactatului de sodiu pentru combaterea acidozei umorale, a tiosulfatului, agenților lipotropici, glucozei în dozele terapeutice obișnuite:

Intoxicația cu fosfor alb. Fosforul alb se folosește sub formă de pastă fosforescentă (rodol). Este un preparat cu miros aliaceu, apetisant pentru rozătoarele omnivore, care prezintă fosforescență și fumegă în contact cu aerul, datorită oxidării fosforfului în pentoxid de fosfor (P_2O_5).

Dozele toxice de fosfor alb (g) sînt : 0,5—2 la cal și rumegătoare mari, 0,05—0,3 la rumegătoarele mici, 0,15—0,3 la porc, 0,05—0,1 la cîine, 0,01—0,03 la pisică și păsări și 0,001 la șobolan.

Patogenie. Fosforul pătrunde în organism pe orice cale, chiar prin pielea intactă și acționînd iritativ și degenerativ asupra tuturor țesuturilor, mai ales asupra celor parenchimatoase, cu conținut bogat în lipoizi.

Datorită acțiunii iritante asupra suprarenalelor se produce hiperglicemia adrenalin-indusă, asociată cu acidoza metabolică, iar ulterior hipoglicemia. Fosforul distruge hematiile și ca urmare se produce hemoglobinuria. O parte din fosfor este redusă în intestin, iar PH_3 care se formează se absoarbe în circulație și produce tulburările acute, în timp ce fosforul ca atare se pare că produce ceva mai tîrziu fenomene degenerative.

O altă parte din fosfor este redusă cantitativ de către ionii Ca^{++} din sînge, cu formarea fosfatului de calciu insolubil, fenomen care are un efect de detoxificare incomparabil mai puțin important decît cel de decalcificare ce duce la hipocalcemia acută și ulterior la osteomalacie.

Compușii insolubili de fosfor se elimină în cea mai mare parte pe cale digestivă, în timp ce majoritatea compușilor solubili se elimină pe cale renală.

Simptomatologie. Se descriu două forme clinice principale de manifestare a toxicozei : forma acută și forma cronică.

În f o r m a a c u t ă, semnele apar la 6—12 ore de la expunere și sînt predominant digestive. La nivelul mucoasei bucale se observă congestie, necroză și chiar inflamație. Animalul este inapetent sau consumă cu multă greutate furajele, prezintă sialoree și vomitare. Conținutul vomitat este fosforescent cînd este observat la întuneric și are miros de usturoi (aliaceu). Uneori se poate produce și hematemeză.

Starea generală a animalului se înrăutățește progresiv și în final se instituie o colică abdominală, însoțită de retracția abdomenului, scrîșniri, agitație etc. La rumegătoare se poate produce timpanismul acut. Pe măsură ce toxicul traversează tubul digestiv, odată cu conținutul acestuia, apar semnele iritației intestinale : diaree, la început simplă, apoi hemoragică

Scanned with OKEN Scanner

sau chiar cu porţiuni de mucoasă. Respiraţia este dispneică, datorită congestiei şi edemului pulmonar, ca şi bronhospasmului. Mirosul aerului expirat este aliaceu. Pulsul îşi modifică calităţile treptat şi în final devine filiform, pe măsură ce animalul intră în comă. Uneori în evoluţia simptomatologiei survine o perioadă de ameliorare aparentă de 1—3 zile, care în realitate se datoreşte vehiculării în sînge a fosforului către organele parenchimatoase. Datorită distrugerii elementelor sanguine poate apărea diateza hemoragipară caracterizată prin echimoze, sufuziuni, hemoragii interne, hematurie etc. Acidoza umorală contribuie la înrăutăţirea stării generale. Din punct de vedere nervos se pot observa semnele encefalozei, manifestată în principal prin alternarea stărilor de excitaţie cu cele de inhibiţie. Degenerescenţa musculară se manifestă prin astenie fizică, cu toate consecinţele ei. Cînd evoluţia toxicozei este de ordinul zilelor, pot apărea durerile osoase (determinate de inflamaţia ţesutului osos) şi icterul. Evoluţia formei acute este de 1—6 zile şi se termină prin colaps, comă şi moarte.

În forma cronică, care apare cînd toxicul este ingerat în cantităţi mici pentru o perioadă de timp mai îndelungată, semnele sînt insidioase. Animalele slăbesc treptat pînă la cahexie, prezintă necroze şi ulcere ale pielii, icter şi supuraţie osoasă (în special la nivelul maxilarelor).

Modificări anatomopatologice. În forma acută se observă congestie, necroză şi ulceraţie pe mucoasa digestivă (sau pe piele în cazul contaminării transcutanate). Conţinutul digestiv are miros aliaceu, iar la întuneric prezintă fenomenul de fosforescenţă. Ficatul este mărit în volum, de culoare galbenă sau vişinie (din cauza congestiei) şi este friabil. Rinichii, miocardul, encefalul, muşchii scheletici au culoare icterică şi prezintă leziuni de degenerescenţă, congestie şi hemoragie. În pulmon se observă congestia, edemul şi emfizemul. În forma cronică se observă coloraţia icterică a ţesuturilor, hepatoza, nefroza, supuraţia osoasă şi cahexia.

Diagnosticul. Se poate pune pe baza semnelor clinice, a leziunilor şi se confirmă prin examinarea fosforescenţei conţinutului gastric ca şi prin prezenţa mirosului aliaceu al acestuia.

Prognosticul. Acesta este grav atît în forma acută, cît şi în forma cronică.

Tratamentul. Este eficient în măsura în care se intervine imediat ce animalul a consumat toxicul. Se recomandă spălătura gastrică cu soluţie de sulfat de cupru 0,2% care este considerată antidot farmacologic, datorită faptului că sulfatul de cupru formează la suprafaţa particulelor de fosfor, fosfura de cupru netoxică. Se recomandă de asemenea administrarea vomitivelor sau purgativelor saline. Se contraindică purgativele uleioase, laptele sau gălbenuşul de ou, care favorizează absorbţia fosforului care este liposolubil. La animalele mari se recomandă administrarea a 2—10 g de soluţie de $CuSO_4$ 1% per os. Se mai pot administra oral soluţiile 0,1% $KMnO_4$, apa oxigenată sau esenţa de terebentină nerectificată, care oxidează toxicul şi îi micşorează astfel toxicitatea.

Acidoza umorală se va combate prin administrarea i.v. a soluţiei de bicarbonat de sodiu 5%. Se mai recomandă tratamentul de susţinere a marilor funcţiuni ca şi rehidratarea.

Leziunile bucale se tratează prin badijonare cu soluţie alcoolică de albastru de metilen 0,5% sau cu unguent cu albastru de metilen 0,5—1%.

Scanned with OKEN Scanner

4.5. INTOXICAȚII CU MOLUSCIDE

Moluscidele sînt substanțe chimice folosite pentru combaterea moluștelor, la noi în țară a melcilor mai frecvent, atît cei terestri cît și cei acvatici. Moluștele produc fie pagube directe, fie indirecte (fiind gazde intermediare pentru unii paraziți — *Fasciola hepatica* etc.).

În acest scop s-au folosit și se folosesc compuși chimici variați ca structură : pentaclorfenoli, săruri de cupru, dinitrofenoli, ditiocarbamați etc., ca și metacetaldehida.

4.5.1. INTOXICAȚIA CU METACETALDEHIDĂ

Metacetaldehida este un produs de polimerizare al aldehidei acetice, care se găsește în comerț sub denumirile de limacid, antilimax, hortspiritus, alcool solidificat meta etc.

În stare pură, se prezintă ca o substanță albă fără gust, solubilă în cloroform și insolubilă în apă. Se folosește la combaterea melcilor de pe pășuni, fînețe și culturi vegetale. În contact cu metacetaldehidă, melcii secretă o cantitate mare de mucus și mor prin deshidratare.

Intoxicațiile pot surveni la animalele de fermă, vînat, pești și albine în mod accidental, fie prin consumul plantelor tratate, fie prin consumul apei contaminate. Păsările, porcii și cîinii se pot intoxica prin consumul momelilor sau melcilor intoxicați. La om, mai ales la copii, mai rar la animale, intoxicația se poate produce prin inhalarea vaporilor de metaldehidă cînd aceasta se folosește ca sursă de încălzire prin ardere în spații neaerisite.

Toxicitatea metacetaldehidei variază extrem de mult. LD-50 pentru șoarece este de 50 mg/kg corp. La cîine doza letală este de 200—500 mg/kg corp, dar s-au citat cazuri mortale și la doze mai mici. La puii de găină doza letală este de 2 g/kg corp, iar doza toxică de 0,5 g/kg. La rațe doza letală este de 0,5 g/kg corp, iar doza toxică de 0,3 g/kg corp.

Patogenie. Calea de pătrundere cea mai obișnuită este calea orală. În mediu acid, metacetaldehida se depolimerizează și eliberează o cantitate mare de etanol.

Metacetaldehida acționează ca un iritant puternic asupra mucoasei gastrointestinale și căilor urinare. Asupra sistemului nervos central are inițial acțiune excitantă, iar ulterior o acțiune depresivă.

Simptomatologie. Toxicoza debutează cu semne nervoase : incoordonarea mișcărilor, convulsii, contracturi (trismus, opistotonus, nistagmus), însoțite de hipertermie, dispnee, tahicardie, cianoză și pierderea cunoștinței. Dacă narcoza este foarte profundă este posibilă moartea în decurs de 1—3 ore de la ingerarea toxicului. Dacă narcoza este mai superficială, animalul își revine treptat și complet în decurs de 24—36 ore. Cu toate acestea, moartea poate surveni și mai tîrziu datorită hepatozei acute secundare. Concomitent cu tulburările nervoase, circulatorii și respiratorii sau scurt timp după instalarea acestora, apar semnele iritației digestive : vomitarea, colici, diareea simplă sau hemoragică.

La pisică, nistagmusul este considerat un semn caracteristic în intoxicația cu metacetaldehidă.

Scanned with OKEN Scanner

La cîine, simptomatologia este predominant nervoasă : ataxie, mers în cerc, convulsii întrerupte de perioade de remisie.

Urina animalelor intoxicate conține albumină de filtrație și morfologică.

Midificări anatomopatologice. Cele mai frecvente leziuni sînt : gastroenterita acută, hemoragia și necroza mucoasei digestive, nefroza, hepatoza, congestia și hemoragia pulmonară interstițială, encefaloza etc.

Diagnosticul. Acesta se stabilește pe baza coroborării datelor clinice și anatomopatologice cu datele anamnetice. Se confirmă prin examen chimic calitativ.

Profilaxie. Pășunea tratată cu metacetaldehidă este o sursă puternică de toxic, atît datorită remanenței toxicului pe suprafața plantelor, cît și datorită prezenței melcilor intoxicați. Se recomandă ca pășunea sau fîneața tratată să fie cosită și greblată, iar fînul rezultat, de obicei intens parazitat de melci, să fie ars. Se va interzice accesul pe terenurile tratate porcilor și păsărilor minimum 30 zile.

Tratament. Se recomandă spălătura gastrică cu ser fiziologic călduț sau cu soluție izotonică de bicarbonat de sodiu în părți egale, în care se suspendă pulbere de cărbune. După spălătura gastrică se poate administra o doză terapeutică de sulfat de sodiu. Spălătura gastrică se repetă de 2—3 ori pe zi, timp de 2—3 zile. Convulsiile se combat cu barbiturice. Tulburările respiratorii și circulatorii se combat cu analeptice și cardiotonice. Este indicată administrarea soluțiilor izotonice de glucoză sau gluconat de calciu.

Spălătura cu bicarbonat de Na

Scanned with OKEN Scanner

Cap. 5. INTOXICAȚII PROVOCATE DE ÎNGRĂȘĂMINTE CHIMICE

Agricultura modernă nu poate fi concepută fără utilizarea pe scară largă a îngrășămintelor chimice ; se consideră că progresul în agricultură este garantat de mecanizare, de ameliorarea soiurilor, aplicarea de antidăunători și de îngrășăminte. Aceasta face ca solurile să fie în permanență tratate cu diferite substanțe chimice, care manevrate rațional duc negreșit la obținerea unor producții și randamente superioare, dar care folosite la întîmplare, în exces, au consecințe dăunătoare nu numai asupra plantelor, dar și asupra animalelor și a omului.

5.1. INTOXICAȚII CU ÎNGRĂȘĂMINTE AZOTOASE

Îngrășămintele azotoase sînt reprezentate de azotatul de sodiu (silitră, salpetru de Chile), azotatul de calciu (salpetrul de Norvegia), azotatul de potasiu, de amoniu, (salpetru de Montana sau de Leuna), azotitul de sodiu sau de calciu, ureea, sulfatul sau clorura de amoniu, amoniacul, cianamida de calciu, etc. (H. Bârză, 1970).

Etiologie. Intoxicația cu nitrați-nitriți poate fi consecința consumului unor plante care au o mare capacitate de acumulare a acestora, cum ar fi ovăzul, orzul, secara (administrate ca masă verde), porumbul verde, trifoiul, frunzele și coletele de sfeclă furajeră și de zahăr, rapița, muștarul, frunzele de cartofi, diferite ierburi, mai ales de pe terenuri irigate, unele chenopodiacee, etc. (Wiesner, 1970). În condițiile unui timp secetos, urmat de precipitații, conținutul în nitrați al acestor plante se poate ridica pînă la un nivel toxic (10—30 %, mai ales sub formă de KNO_3).

Asimilarea azotului de către plantă este influențată de condițiile meteorologice, precum și de diferite oligominerale, cum ar fi manganul și molibdenul. Acesta din urmă face parte din nitratreductază, fiind antagonizat de mangan. Deci și *p*H-ul solului, care influențează solubilitatea și asimilabilitatea oligomineralelor joacă un rol însemnat în privința concentrării nitraților în plante. Etapele succesive de reducere a nitraților mai necesită Cu, Fe și Mg (I. Adameșteanu și Săhleanu, 1969). Cît privește nivelul nitraților din plante care poate deveni toxic, el nu este stabilit cu precizie, datele cunoscute fiind contradictorii. Într-adevăr, fînul de pajiște conține în mod normal 0,10—0,20 % nitrați (raportat la SU) ; peste 0,5 % constituie o concentrație periculoasă. Se cunoaște totuși că uneori oile suportă niveluri pînă la 1,2 % fără manifestări clinice.

Intoxicația cu nitrați mai poate fi consecința tratării plantelor cu erbicide (2,4—D ; 2,4,5—D ; MCP) care modifică metabolismul protidic al unor crucifere în direcția producerii de nitrați. Depozitarea plantelor în

condiții de umiditate și căldură sau mucegăirea (fîn, siloz) favorizează transformarea nitraților în nitriți, care sînt de 10—12 ori mai toxici.

Bovinele se pot intoxica și prin faptul că manifestă o adevărată „plăcere" de a consuma direct îngrășăminte azotoase, așa încît resturile de îngrășăminte depozitate pe pășuni sau în locuri unde animalele au acces, sacii aruncați fără a fi fost complet goliți, ca și confundarea unor premixuri cu îngrășămintele constituite tot atîtea surse potențiale de intoxicare (Stöber, 1970).

Deosebit de toxici sînt nitrații și nitriții din *apa de băut* care poate fi poluată prin antrenarea acestora în apele freatice după tratarea terenurilor sau prin poluarea surselor de apă cu purin, bălegar, ape amoniacale, etc. Purceii, în cazul cînd prezintă pervertiri ale gustului consumă purinul din adăposturi, făcînd astfel intoxicații grave. Ceea ce este însă mult mai dificil de sesizat este efectul consumului prelungit de apă care conține doze subtoxice de nitrați asupra tineretului. Este cunoscută methemoglobinemia cronică la viteii sugari, consecutivă preparării substituentului de lapte cu apă poluată cu nitrați (Trif și Crăiniceanu, 1976).

Nu trebuie uitată nici posibilitatea intoxicației prin administrarea repetată a unor medicamente cum ar fi subnitratul de bismut, utilizat în combaterea diareielor ; la tineret este preferabil să se utilizeze o altă sare de bismut.

Toxicologie. Nitrații sînt puțin toxici ca atare (E. G. C. Clarke și Myra L. Clarke, 1965). Ei au mai mult o acțiune iritantă locală asupra tubului digestiv, provocînd congestii și hemoragii, precum și congestie renală. Importanța lor constă în faptul că sînt transformați în nitriți, chiar în furaje, în condițiile amintite mai sus, dar cel mai adesea această transformare are loc în tractul digestiv, în special în rumen. Nitriții reprezintă o etapă intermediară de descompunere a nitraților în amoniac și hidroxilamină.

Mod de acțiune. Nitriții convertesc hemoglobina în methemoglobină, care nu mai este capabilă să transporte oxigenul. Rezultatul este o anoxie tisulară, uneori suficient de gravă ca să provoace moartea animalelor. Transformarea nitraților în nitriți poate avea loc și în sînge, prin reducere. *Valorile sanguine normale* a nitraților sînt : bovine 3,4±0,24 ; porcine 5,4±1,2 și ovine 3,48±0,3 mg/100 ml.

Nitriții mai au o puternică acțiune vasodilatatoare, efect pentru care sînt de altfel utilizați în terapeutică ; aceste efecte însă determină, în cazul intoxicațiilor, colapsul. Nitriții mai au o acțiune deosebit de importantă, aceea de a reduce factorii vitaminici A (betacarotenul, retinolul) și de a inhiba convertirea carotinoidelor în vitamina A, poate prin acțiunea lor inhibitoare asupra tiroidei (I. Adamești eanu și Săhleanu, 1969). Aceasta are consecințe negative asupra sporului de creștere și asupra reproducției. În intoxicația acută cu nitrați, Buruiană și col. (1976) mai constată o scădere dramatică a activității acetilcolinesterazei, ceea ce face procesele fiziopatologice și o parte din manifestările clinice foarte asemănătoare cu cele din intoxicația cu organofosforice.

Și ceilalți termeni ai reducerii nitraților au efecte dăunătoare : oxizii de azot inhalați sînt capabili să provoace pneumonia atipică a rumegătoarelor ; hidroxilamina este și ea methemoglobinizantă ; amoniacul are efectele toxice descrise anterior.

Dozele toxice sînt dificil de precizat. Doza minimă letală pentru bovine este estimată la 0,65—0,75 g azotat de sodiu pe kg corp ; nitritul de sodiu : 0,15—0,17 g/kg corp. Oile, a căror furaje conțin 2% nitrat de potasiu (SU) mor în 6—10 săptămîni ; la bovine doza letală este de 1 g/kg corp.

Purceii sînt mult mai sensibili la intoxicația cu nitriți, doza minimă letală de nitrit de sodiu este de 70—75 mg/kg corp. Ei se pot intoxica și consumînd zer provenit din laptele tratat cu 40 g nitrat de calciu la 100 l, în scopul prevenirii fermentațiilor, în special dacă întreaga cantitate de nitrați a fost convertită în nitriți (în sezoane călduroase și în cazul depozitării prelungite). De notat că animalele monogastrice convertesc mult mai puțin nitrații în nitriți decît rumegătoarele.

La toate speciile, înfometarea crește sensibilitatea la intoxicația cu nitrați-nitriți ; bovinele furajate cu o rație adecvată pot tolera fără efecte dăunătoare ingerarea unor cantități de nitrați sau nitriți suficiente pentru a transforma 50% din hemoglobină în methemoglobină. Trebuie de asemenea ținut cont de faptul că tratarea solului cu cantități mari de îngrășăminte potasice (KNO_3) are ca urmare creșterea incidenței tetaniei de iarbă la bovine.

Rezumînd, consecințele intoxicației cu nitrați și nitriți pot consta fie într-o simptomatologie clinică acută, fie într-o stare subclinică în care predomină întîrzierea în creștere, tulburări ale reproducției și ale metabolismului mineral, scăderea nivelului vitaminei A.

Simptomatologie. Efectul nitraților este maxim asupra aparatului digestiv și asupra rinichilor ; expresia clinică constă în vomituriții și vomizări (la porcine), diaree și colică, polachisurie și poliurie (consecința congestiei renale) și colaps.

Convertirea nitraților în nitriți în rumen sau în furaje determină resorbția lor încă din rumen (la poligastrice) sau din intestin (la monogastrice), cu apariția methemoglobinemiei. La bovine sănătoase 1—2% din hemoglobină se află sub formă de methemoglobină ; în caz de intoxicație, la 40% methemoglobinemie sîngele are culoare ciocolatie ; la 50—60%, animalele, stressate mai ales, prezintă manifestări clinice ; la peste 80% methemoglobinemie, chiar și animalele în bună condiție mor printr-o adevărată asfixie tisulară (S t ö b e r, 1970).

Hipoxia se exprimă prin neliniște, polipnee și dispnee, respirație bucală, mucoase cianotice ; la purcei, extremitățile urechilor și ale membrelor sînt de culoare violetă ca și regiunea subabdominală, amintind de aspectul din salmoneloză. În același timp se constată scrîșniri din dinți, cord accelerat, pocnitor, mai tîrziu șoc și zgomote cardiace diminuate, puls venos, tremurături, vertij, astazie, uneori crampe musculare, diaree și polachisurie ; moartea survine după un stadiu comatos. Evoluția este scurtată adesea de instituirea colapsului periferic, consecutiv efectului vasodilatator a nitriților. Femelele gestante de regulă avortează. Bovinele care supraviețuiesc fac adesea emfizem pulmonar interstițial.

În cazul consumului prelungit al unor doze subtoxice de nitrați tineretul suferă de întîrziere în creștere, o accentuare a eventualei hipovitaminoze A, fără a se constata aspectul cianotic cunoscut (la copiii sugari — blue babies). Animalele adulte sînt apatice, prezintă părul aspru, producție scăzută de lapte, indigestii recidivante, hipovitaminoză A, avorturi și o

Scanned with OKEN Scanner

mare mortalitate a nou-născuților, atît datorită afinității nitraților față de hemoglobina fetală, cît și ca o consecință a efectelor epuizării rezervelor hepatice de vitamină A a mamelor.

Modificări anatomopatologice. Sîngele este adesea ciocolatiu ; uneori prin formarea nitroxihemoglobinei, este roșu-viu (atenție la diagnostic diferențial față de intoxicațiile cu cianuri). La deschiderea cadavrului la animalele mari se poate percepe, eventual, mirosul înțepător al gazelor de azot. În rest, sînt de reținut congestia și hemoragiile severe ale prestomacelor, stomacului și intestinelor, congestia renală, numeroase hemoragii submucoase și subseroase. În formele subclinice cianoza poate constitui un indiciu al methemoglobinemiei.

Viteii avortați consecutiv intoxicației cronice cu nitrați pot fi mumificați ; alteori, prezintă modificări consecutive asfixiei : hidrotorax, ascită, hemoragii subepicardice și perirenale, îngroșarea pleurei, degenerare și focare necrotice în ficat și pulpa splenică. La nivelul învelitorilor și printre cotiledoane se găsesc necroze circumscrise calcificate.

Diagnostic. În intoxicația acută, manifestările clinice ca și aspectul lezional sînt insuficiente pentru un diagnostic pozitiv ; totuși, în cazuri tipice, cu instalarea bruscă a asfixiei, cianoza și eventual culoarea ciocolatie a sîngelui sînt motive puternice de a suspiciona intoxicația cu nitrați-nitriți, care trebuie confirmată prin controlul condițiilor de alimentare și de mediu și controlul furajelor și a apei de băut.

Diagnosticul diferențial. Trebuie să excludă la rumegătoarele mari tetania de iarbă, pneumonia atipică interstițială, intoxicația cu gaz de siloz și intoxicația cu acid cianhidric. La porcine trebuie să se excludă salmoneloza, pesta porcină, eventual rujetul. La toate speciile se vor exclude bolile acute și cronice ale aparatului cardiovascular (la tineret și anomaliile congenitale ale inimii) și afecțiunile asfixiante ale aparatului respirator. Important este și răspunsul terapeutic prompt față de albastrul de metilen.

De valoare diagnosticală este determinarea methemoglobinemiei. În acest scop probele de sînge vor fi diluate *imediat după prelevare* cu apă distilată în raport de 1 : 20 sau 1 : 50 și se va păstra la rece pînă la dozare. Semnificația methemoglobinemiei pentru diagnostic este totuși contestată de unii. De cea mai mare importanță pentru diagnostic este determinarea nitraților și nitriților din furaje și lichide din organism (ser, urină, suc ruminal filtrat) ca și din apă. Semnificația nivelurilor de nitrați este exprimată în tabelul 26.

Este de cea mai mare importanță faptul că prezența în cantitate mare a glucidelor solubile în furaje crește rezistența la intoxicația cu nitrați.

Prognosticul. Este grav din momentul instituirii colapsului.

Profilaxia. Ea constituie calea cea mai sigură de evitare a intoxicațiilor. În acest sens, depozitarea și manipularea îngrășămintelor în general se va efectua numai de personalul calificat, sub supravegherea și cu concursul inginerului agronom. Este interzisă depozitarea îngrășămintelor alături de furaje sau utilizarea ambalajelor care au conținut îngrășăminte în scopul depozitării furajelor. Este de asemenea necesar ca resturile de ambalaje care mai conțin îngrășăminte să fie distruse. Se va efectua periodic controlul apei potabile existente în unități, ca și a furajelor, mai ales dacă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 26

Semnificația nivelelor de nitrați din furaje și apă pentru diagnostic (după S t ö b e r, 1970)

Intoxicația cu nitrat (1)	Improbabilă	Posibilă	Sigură
Apă de băut	— interval îndelungat <5 ppm — interval scurt <25 ppm	25—50 ppm	50—100 ppm (pînă la peste 1 000 ppm)
Furaj (S.U) :	— sărac în hidrați de carbon <0,5% — bogat în hidrați de carbon solubili <1,5%	0,5—4%	>4%

[1]) Doza minimă letală pentru bovine este de aproximativ 300 mg nitrat în apa de băut, respectiv 750—1 500 mg nitrat în furaje, sau pînă la 80—100 mg nitrit/kg corp ; avorturi se pot produce la un conținut de 0,5—1% nitrat în furaje, respectiv după consumul prelungit de 440—660 mg nitrat/zi/kg corp. Apa conținînd mai mult de 8 ppm nitrat se interzice la bovine.

provin de pe terenuri tratate cu îngrășăminte. Acest control se impune cu atît mai mult cu cît uneori, chiar dacă se ține cont de obligativitatea respectării intervalului de cîteva săptămîni de la tratarea unui teren și pînă la darea în consum a plantelor, se pot înregistra intoxicații, în special cînd anii sînt secetoși. Nu se vor administra furajele crescute abundent în zonele unde în anii anteriori au fost depozitate îngrășăminte azotoase. Este important în cadrul profilaxiei să se asigure rații furajere satisfăcătoare sau chiar abundente în glucide, care măresc toleranța la nitrați. Să se corecteze condițiile de întreținere care determină alotriofagia și consumul purinului, mai ales la purcei. Eficientă pare să fie și administrarea preventivă a vitaminei A. Profilaxia nu poate fi concepută fără o acțiune susținută de educare a tuturor factorilor, de la specialiști pînă la muncitorii necalificați, în privința manipulării îngrășămintelor chimice.

Tratament. Terapeutica intoxicației cu nitrați-nitriți constă în convertirea cît mai rapidă a methemoglobinei în oxihemoglobină, cu ajutorul substanțelor reducătoare (albastru de metilen, tionină, acidul ascorbic). Practic se va utiliza albastru de metilen, soluție apoasă 4% sau glucoză 5% în doză de 4—9 mg/kg corp, administrată lent intravenos. În comerț există fiole de 10 ml, dar în soluție 2%.

Ameliorarea se obține în 10—15 minute, mai ales dacă se asociază cofeina. Animalele vor rămîne sub observație, pentru a surprinde efectele unei eventuale absorbții ulterioare de nitriți. Din momentul în care s-a reușit ameliorarea stării animalului, cu îndepărtarea iminenței morții, se vor lua măsurile uzuale de evacuare a tractului digestiv, utilizînd purgative uleioase. Animalele se vor adăpa abundent.

Intoxicația cu gaz de siloz. Prin însilozarea plantelor bogate în nitrați se instituie, mai ales în prima săptămînă și în condițiile unei temperaturi ridicate, o producție considerabilă de NO și NO_2, care au o culoare galben brună și un miros înțepător, ce se degajă din siloz ; uneori se pot produce chiar explozii din această cauză. Concentrații de NO_2 de peste

25 ppm provoacă la om și la animale iritație oculară (epiforă, congestia conjunctivei) și respiratorie (tuse). Concentrația de peste 100—150 ppm poate fi mortală. De obicei silozurile ca și mediul înconjurător acestora, conțin concentrații mult superioare. Bovinele furajate cu nutreț însilozat sau ținute în apropierea silozurilor, pot face o boală asemănătoare cu „boala silozarilor" de la om. S-ar părea că aceste gaze sînt responsabile de pneumonia atipică interstițială a bovinelor (R o s e n b e r g e r, 1970), deși nu se exclude ca ea să fie și consecința formării gazelor respective în rumen, expulzării lor prin eructație și inhalării lor, fapt posibil în urma consumului de plante bogate în nitrați.

Simptomatologie. Se constată : tuse instituită brusc, spontană, uscată, repetată ; tahisfigmie, tahipnee și dispnee (respirație bucală), inapetență și hipertermie moderată. În cazuri ușoare simptomele se reduc curînd, în caz contrar se observă neliniște, salivație epiforă, jetaj, cornaj, slăbiciune, decubit. Se instituie și methemoglobinemia.

Modificări anatomopatologice. Leziunile constau în edem și emfizem pulmonar acut, bronșiolită obliterantă și necroză de coagulare a tubilor renali proximali.

Diagnosticul. Nu este dificil în cazul detectării gazelor de siloz, corelată cu apariția bruscă și inexplicabilă a tusei uscate și a dispneei. Pentru diagnosticul diferențial se vor exclude alte cauze capabile să determine pneumonia atipică interstițială.

Tratament. Acesta constă în suspendarea contactului cu gazele respective, venisecție și administrări repetate de prednisolon (supercortisol), antihistaminice, calciu intravenos. Profilaxia se bazează pe controlul periodic al silozului și pe furajarea de probă a unui număr mic de animale reformate înainte de a administra nutrețul murat și celorlalte animale.

5.2. INTOXICAȚII PROVOCATE DE ÎNGRĂȘĂMINTE FOSFATICE

Utilizarea intensă în agricultură a îngrășămintelor fosfatice, cunoscute sub termenul uneori prea generic de „superfosfați", își găsește rațiunea în faptul că plantele nu au posibilitate să recicleze fosforul în maniera în care o fac cu azotul. Numai 15—70 % din fosforul administrat în sol sub forma fosfaților este folosit de plante, în timp ce restul se fixează în sol, sub formă inutilizabilă de către vegetale (D. R â p e a n u, 1970).

Îngrășămintele fosfatice pot fi consituite din: a) *fosfații naturali,* aflați în natură sub formă de apatită ; b) *superfosfații,* produși fosfatici ușor solubili, formați dintr-un amestec complex. Cei care conțin 25 % P_2O_5 sînt numiți superfosfați, iar cei care conțin peste 25 % P_2O_5 sînt denumiți superfosfați concentrați ; c) *îngrășăminte fosfatice solubile în citrați,* cum ar fi termofosfații, fosfații mono- și dicalcici și d) *îngrășăminte fosfatice solubile în acizi,* reprezentate de făina de oase (D. R â p e a n u, 1970).

Importanță toxicologică prezintă mai cu seamă superfosfații, pentru rumegătoare, porc, cal și păsări (H. B â r z ă, 1970).

Etiologie. În mod normal animalele nu consumă superfosfați. Aceștia pot fi ingerați accidental, cînd ei poluează apa potabilă sau cînd ajung întîmplător să se amestece în furaje. Ultima eventualitate este legată, ca și

Scanned with OKEN Scanner

în cazul îngrășămintelor azotoase, de transportul furajelor cu mijloace cu care s-au transportat în prealabil superfosfați și care nu au fost bine curățite. Intoxicația este posibilă și ca urmare a practicii de a împrăștia superfosfații în rigolele adăposturilor, cu scopul de a fixa amoniacul. Se citează intoxicații la porcine aflate la pășune ca urmare a fertilizării terenurilor respective cu superfosfați și la păsări, ca urmare a consumului de apă poluată sau chiar direct a superfosfaților. În general, animalele suferind de carențe minerale prezintă aceeași aviditate de a consuma direct superfosfații, care a fost semnalată și în cazul îngrășămintelor azotoase. O semnificație deosebită în această privință ar avea-o carența în clorură de sodiu.

Toxicologie. Superfosfații își datorează toxicitatea conținutului lor în fosfor și în fluor, acest din urmă element fiind deosebit de abundent în fosfații naturali. Un oarecare efect toxic îl mai au și impuritățile, pe care le conțin.

Mod de acțiune. Dozele de îngrășăminte fosfatice nu sînt bine stabilite la animale ; DT începe cu 0,5 g/kg corp (H. Bârză, 1970). Ea este dependentă în mare măsură de compusul fosfatic, de conținutul acestuia în fluor, fosfor și impurități și de cantitatea ingerată odată (D. Răpeanu, 1970).

Efectul toxic este local și general. Cel *local* se datorează în primul rînd impurităților, și constă în efect iritant și destructiv tisular. Efectul toxic *general* se datorează fosforului și fluorului. Fosforul, care este liposolubil, captează oxigenul, interferează respirația tisulară producînd hipoxie, inhibă depunerile hepatice și musculare de glicogen, determinînd acidoza. Este toxic vascular și toxic al măduvei osoase, producînd hemoliză și anemie hipocromă, trombocito- și leucopenie. Fluorul, la rîndul lui, este toxic citoplasmatic și enzimatic, precipită ionii de calciu din sînge, inhibă fosfataza acidă (vezi și Toxicologia poluanților industriali).

Simptomatologie. Intoxicația evoluează acut, mai rar supraacut, mortalitatea fiind cuprinsă între 15—100%. Se constată sialoree, polidipsie, ataxie, congestia mucoaselor și icter, midriază și uneori opacifierea corneei, colici ; contracțiile clonico-tonice pot trece în veritabile tetanii. Timpanismul la rumegătoare este consecința pareziei prestomacelor. Diareea profuză poate fi dizenteriformă, sau poate alterna cu episoade de coprostază. Animalele care în ultima fază ajung în decubit, manifestă totuși și în această situație dureri intense. Hipotermia și tendința la colaps preced coma mortală, după cîteva ore sau zile de evoluție.

Modificări anatomopatologice. Leziunile principale, dar nu caracteristice, constau în pete hemoragice, necroze și ulcere în mucoasa prestomacelor. Întreg tractul digestiv prezintă infiltrații hemoragice. Ficatul este degenerat, friabil, de culoarea argilei, uneori hemoragic. Se constată congestii și puncte hemoragice în rinichi, pulmon și cord. Congestia meningoencefalică este însoțită și de encefalomalacie. Aceste aspecte își găsesc corespondență și la controlul histopatologic.

Diagnosticul pozitiv. Este sugerat de o anamneză corectă și de manifestările clinice și se fixează prin examenul toxicologic de laborator.

Prognosticul. Este grav, atît vital, cît și economic.

Profilaxia. Aceasta implică în bună parte măsurile menționate la îngrășămintele azotoase și desigur evitarea condițiilor etiologice citate. În

Scanned with OKEN Scanner

principiu, se contraindică păşunatul terenurilor tratate cu îngrăşăminte, înainte de a fi căzut ploi.

Tratament. Curativ, se administrează pe cale orală suspensie de cărbune, sulfat de cupru soluţie 1,5%, permanganat de potasiu soluţie 0,1%, bicarbonat de sodiu, soluţie 6%. Tratamentul simptomatic vizează tranchilizarea şi combaterea colapsului.

5.3. INTOXICAŢII PROVOCATE DE ÎNGRĂŞĂMINTELE POTASICE ŞI DE ALTE ÎNGRĂŞĂMINTE CHIMICE

Îngrăşămintele potasice naturale (constituite din roci bogate în acest element) şi sintetice (clorură, sulfat) sau cele obţinute din cenuşă, ape sărate, cenuşă de alge etc., sînt capabile să provoace tulburări datorită excesului ionului de potasiu, al cărui efect asupra miocardului este cunoscut, precum şi tulburări digestive cu caracter iritativ. Aceste consecinţe devin manifeste începînd cu o concentraţie de 5% a potasiului în raţia furajeră. Expresia clinică constă în vomitări, diaree, dispnee, oligurie sau anurie şi insuficienţa renală cu retenţie azotată consecutivă, tulburări cardiace cu aritmii şi disociaţie cardiosfigmică, putînd ajunge la oprirea inimii. În acelaşi timp, furajele excesiv de bogate în potasiu sînt capabile să provoace tetania de iarbă la bovine sau să predispună rumegătoarele la această dismetabolie.

Ca *tratament* se recomandă injectarea sărurilor de calciu, (care reprezintă antidotul), purgaţie cu sulfat de sodiu, cărbune pe cale orală şi tratament simptomatic.

Îngrăşămintele magneziene, bromurile şi unele microelemente, sînt utilizate de asemenea în agricultură.

Scanned with OKEN Scanner

Cap. 6. POLUAREA INDUSTRIALĂ

Poluarea, cuvînt de origine latină, înainte vreme cu un conținut firav și folosit mai mult de specialiști, în ultimele decenii este pronunțat din ce în ce mai des, în cele mai largi și diferite cercuri, iar semnificația lui a atins dimensiuni imprevizibile.

Uneori, urmările nefaste ale poluării sînt imediate, atrăgînd atenția prin gravitatea lor și permițînd totodată luarea unor măsuri energice și cu o eficacitate sporită ; alteori, efectele nu sînt spectaculoase, producîndu-se în mod lent, fiind de cele mai multe ori dificil de remediat.

Acțiunile și semnalele de alarmă împotriva poluării, izolate la început, au devenit astăzi preocupări permanente, se creează organisme internaționale, se organizează conferințe mondiale pe tema luptei împotriva poluării.

În numeroase țări ale lumii, printre care și în țara noastră, s-au elaborat legi și măsuri menite să protejeze mediul înconjurător. Marea Adunare Națională a votat Legea nr. 9 din 1973, care reprezintă cadrul legal al luptei împotriva poluării, de protecție a mediului ambiant.

Mediul ambiant care conținea toate elementele de confort și asigura condiții optime de dezvoltare omului și animalelor, a devenit și devine pe zi ce trece tot mai ostil, mai dăunător desfășurării normale a vieții pe pămînt.

Saturarea mediului din jurul unor întreprinderi industriale sau chiar la distanțe mai mari cu diverse elemente poluante, cum ar fi fluorul, plumbul, molibdenul etc., face practic imposibilă creșterea animalelor în astfel de zone. În anumite situații, emisiunile industriale antrenate de vînturi puternice, pot ajunge pînă la mari distanțe, iar efectele nocive exercitate asupra animalelor pot constitui elemente de surpriză pentru specialiști.

Atrăgînd atenția asupra poluării mediului ambiant, referindu-se concret la apă și aer, Jean Boyer șeful catedrei de Igienă de la Facultatea de medicină umană din Paris, spunea : „astăzi apa care ne vine prin conductele de canalizare nu mai poate fi numită „potabilă“ ci „eventual bună de băut“, iar aerul „eventual bun de respirat“.

Definiția clasică a apei „incoloră, fără gust, fără miros, fără germeni patogeni sau toxici“, în general nu-și mai păstrează valabilitatea.

Privind prin această prismă a realității, va trebui ca atunci cînd apar intoxicații la animale să se ia în considerare și sursa de apă care ar putea fi implicată.

Scanned with OKEN Scanner

6.1. POLUAREA INDUSTRIALĂ A APEI

Poluarea apei presupune impurificarea acesteia, murdărirea ei, apariția unor componente noi sau a dezvoltării în exces a unor componente proprii care-i alterează calitățile organoleptice, compoziția și proprietățile fizico-chimice de așa manieră încît viața animalelor sau a celor ce o consumă să fie pusă în primejdie.

La întrebarea, dacă în prezent se poate vorbi de ape nepoluate, răspunsul afirmativ nu poate fi categoric. Doar lacurile de munte de la mari altitudini și unele izvoare pot fi socotite nepoluate. Apele oceanelor, mărilor, lacurilor, bălților, toate buzunarele de apă care se formează la suprafața solului sau apele curgătoare sînt în general poluate.

Și picăturile de ploaie cînd ajung pe sol sînt poluate, conținînd în soluție, anhidridă carbonică și fumurile industriale, „purificînd" atmosfera, dar devenind poluante pentru terra.

Se deosebesc două modalități de poluare a apelor, și anume : poluarea naturală și accidentală.

Poluarea naturală poartă această denumire deoarece de o lungă perioadă de timp acest mod de poluare a apelor a fost „acceptat", tolerat și admis cu o largheță condamnabilă.

Industria alimentară, petroliferă, celulozică, a cauciucului, de vopsele, de apreturi, de electroliză, metalurgică și extractivă, aruncă în canale, toxice fără restricții. Apele astfel poluate, denumite și ape industriale uzate, conțin un număr mare de poluanți de ordin mineral și organic și anume : derivați ai aluminiului, antimoniului, arsenului, bromului, clorului, cromului, cuprului, fierului, fluorului, cadmiului, manganului, magneziului, mercurului, molibdenului, nichelului, plumbului, seleniului, zincului, izotopi radioactivi, sulfați, sulfiți, hidrogen sulfurat, amoniac, azot nitric și nitros, detergenți, pesticide, acizi, alcali, amine, cianuri, amoniac, fenoli, gudroane, solvenți, zgură etc. Resturile menajere ajung în canale de asemenea fără nici o interdicție.

Poluarea accidentală a apelor se realizează în urma spargerii unor conducte prin care sînt vehiculate produse toxice, poluarea făcîndu-se în felul acesta brusc, consecințele fiind din cele mai grave.

Poluarea apelor, după natura elementelor poluante pe care acestea le conțin poate fi : chimică, biologică și radioactivă.

Poluarea apelor, după gradul toxicității, poate fi acută, cronică și latentă.

Forma acută evoluează cu manifestări bine exprimate, puternic evidențiate.

Forma cronică presupune existența în apele poluate a unor substanțe toxice în cantități reduse, manifestările toxicologice fiind neclare, discrete și neconcludente, precizarea cauzelor reclamînd examene de laborator.

Poluarea latentă se manifestă vizibil numai în anumite condiții speciale și anume dacă se modifică *p*H-ul apei, temperatura acesteia sau dacă crește concentrația apei, în cazul căldurilor mari și secetei prelungite.

Profilaxia generală privind poluarea apelor va trebui să intre în preocuparea permanentă a organelor în atribuțiile cărora intră grija și răspunderea pentru păstrarea sănătății omului și animalelor.

Scanned with OKEN Scanner

Inspectoratele sanitar-veterinare, pe raza județului de care răspund, vor trebui să identifice toate sursele capabile să polueze apele și să propună măsuri energice pentru înlăturarea acestui pericol.

În cazul cînd, prin forța lucrurilor, pericolul poluării unei ape nu poate fi neutralizat, va trebui prin mijloace de popularizare să se prevină lucrătorii din sectorul zootehnic sau crescătorii de animale, asupra pericolului pe care-l prezintă consumul unei astfel de ape.

Vor trebui instalate table indicatoare, la loc vizibil, cu inscripția „apă nepotabilă" sau „apă industrială uzată". Va trebui de asemenea să intre în obișnuința celor în drept ca periodic să recolteze probe de apă, chiar din surse cotate ca nepoluate și să le trimită spre analiză laboratoarelor de specialitate.

Se prezintă în continuare principalele componente care concură la poluarea apelor.

6.1.1. FLUORUL

Fluorul se găsește constant în apă în cantitate ce variază de la cîteva fracțiuni de miligram pînă la 6 mg la l. În situațiile în care depășesc limitele admise, el devine nociv.

În apă se găsește sub formă de fluorură de sodiu (NaF), fluorură de amoniu (NH_4F) și fluoro-silicat de sodiu (Na_2SiF_6) fluoro-silicat de amoniu $(NH_4)_2SiF_6$. Acești produși, persistă o lungă perioadă de timp în apă, motiv pentru care se impune cu necesitate, epurarea acesteia, atunci cînd depășesc limitele admise.

6.1.2. SULFAȚII ȘI SULFIȚII

Sulfații (săruri ale acidului sulfuric) și sulfiții (săruri ale acidului sulfuros) sînt compușii sulfului întîlniți cel mai des în apă. Ionii sulfiți (SO_3) și ionii sulfați (SO_4) sînt găsiți frecvent în apele reziduale ale multor uzine și fabrici, cum ar fi fabricile de pastă de hîrtie, fabricile de carton, uzinele producătoare de fenol unde se practică sulfonarea benzenului prin fuziune alcalină și acidifiere etc. În reziduurile acide se găsesc în special fenoli și sulfați.

Gradul de toxicitate al apelor poluate cu sulfați și sulfiți fenoli nu este același pe toată lungimea unei ape curgătoare. În preajma zonei de confluență, unde se varsă apele reziduale, toxicitatea apei este maximă, pentru ca să diminueze cu distanța parcursă și cu timpul scurs din momentul poluării.

Sulfiții pătrunși în organism vor irita mucoasa gastrică, producînd diaree. De asemenea reduc tiamina și diminuează rezerva hepatică în această vitamină. Trebuie menționat însă că în intoxicația cu sulfiți, vitamina B_1 nu joacă un rol protector, cum s-ar întrevedea.

Toxicitatea sulfiților crește în cazul unui regim carențat în molibden, deoarece molibdenul este cofactor al sulfitoxidazei.

Efectul antitiaminic al sulfiților constatat la toate speciile, este mai puțin marcat la rumegătoare, specie la care flora ruminală contribuie la

Scanned with OKEN Scanner

formarea masivă a vitaminei B_1. Totuşi, aportul important de sulfiţi modifică grav flora şi conţinutul ruminal, producînd sindromul de acidoză.

Referitor la sulfaţi, animalele cad foarte rar victime unei veritabile intoxicaţii cu ionul sulfat propriu-zis.

6.1.3. CUPRUL ŞI ZINCUL

Aceste metale provin în apă îndeosebi de la industriile metalurgice de cupru şi zinc ; de asemenea în urma stropitului viilor cu sulfat de cupru, ploile abundente pot spăla viţa proaspăt stropită, antrenîndu-l şi deversîndu-l într-o apă curgătoare învecinată. Apele astfel poluate sînt nocive pentru populaţia acvatică şi animalele care o consumă ; la peşti, în special la somn (tineret), poluarea produce o mortalitate ridicată.

6.1.4. CROMUL

Se întîlneşte în apele poluate, fie sub formă de cromat de potasiu, în care cromul este hexavalent, fie sub forma sulfatului de crom, cu crom trivalent.

Dintre aceste două forme cel mai toxic este cromul hexavalent, toxicitatea cea mai mare fiind exercitată faţă de peşte. Pragul de toxicitate este de cîteva miligrame la litru (P a u l o F r o m m).

6.1.5. PLUMBUL

Plumbul din apa poluată poate proveni chiar începînd cu faza de extracţie a sulfurii naturale, cînd pot rămîne resturi insuficient purificate. De asemenea la apele reziduale de la industriile ce folosesc oxizii de plumb (protoxidul de plumb sau masicotul şi oxidul de plumb, respectiv miniu) sînt surse de poluare acvatică.

Plumbul prezintă un mare grad de toxicitate pentru peşti şi pentru animalele ce consumă o astfel de apă. Mortalitatea deosebit de mare la peşti se datoreşte nu numai toxicităţii acestui metal, ci şi combinării plumbului cu mucusul cutanat împiedicînd în felul acesta desfăşurarea normală a respiraţiei.

6.1.6. COMPUŞII ACIDULUI CIANHIDRIC

Sînt prezenţi în apele reziduale ce provin de la industriile ce folosesc cianurile alcaline, în zincarea pieselor metalice, în degresarea acestora şi utilizarea băii de electroliză ce conţin cianuri complexe de zinc şi sodiu, de cadmiu şi sodiu, de cupru, de argint etc.

Sărurile acidului cianhidric din apele reziduale, pot să varieze între 0,01 mg pînă la 50 mg/l, exprimate în ioni CN. Cianurile complexe sînt mai rezistente la descompunere şi deci mai inofensive, în comparaţie cu cianurile simple, care, eliberînd cu uşurinţă ionul CN, devin mai periculoase.

Scanned with OKEN Scanner

Rumegătoarele sînt cele mai sensibile la acești compuși ai acidului cianhidric, doza toxică de cianură de sodiu fiind pentru aceste animale de 1 mg/kg greutate vie.

6.1.7. FENOLII

Pot fi prezenți în apele reziduale ce provin de la fabricile de fenol la care se utilizează porcedeul sulfonării benzenului sau de la uzinele de distilare a huilei.

Corpii fenolici din apele poluate se pot găsi în cantități ce variază între 3—20 mg/l. Valorile inferioare cifrei de 3 mg/l nu cauzează nici un neajuns populației acvatice, în schimb cînd depășesc 10 mg/l determină mortalitate masivă la pești și tulburări grave la animale.

6.1.8. DEȘEURILE DE LA INDUSTRIA PETROLIERĂ, ULEIURILE MINERALE, AMONIACUL, NITRAȚII ȘI NITRIȚII

Sînt frecvent semnalați printre poluanții apei. Hidrocarburile complexe, gudroanele și alte subproduse care rezultă în timpul procesului de prelucrare a petrolului pot fi antrenate de apele de scurgere și polua apoi apele curgătoare în care sînt deversate. Apele poluate cu produși petrolieri vor avea reflexe argintii, albăstrii, imprimate de conținutul de benzină, motorină, uleiuri minerale etc.

Odată pătrunși în organism, fenolii produc grave leziuni ale mucoasei gastrice și intestinale. Asupra sistemului nervos, în prima fază exercită acțiune stimulantă, iar în faza următoare acțiune depresivă. Animalele vor prezenta de asemenea cianoza mucoaselor și tendință la hipotermie.

Primele care cad victimă apei poluate cu aceste produse, sînt păsările de apă și în special rațele și bineînțeles mamiferele care o consumă.

Adăparea animalelor din găleți în care s-a manipulat benzină, motorină etc., determină la animale intoxicații supraacute cu fenomene predominant nervoase și moartea rapidă prin colaps circulator.

6.1.9. PESTICIDELE

Pesticidele utilizate pe scară largă, în toată lumea, poluează frecvent apele de suprafață. Printre principalele pesticide ce poluează apele, se numără compușii organici clorurați, organofosforați, acizii și eterii fenoxialkili.

Dintre organoclorurate se întîlnesc mai des în apele poluate cu pesticide DDT-ul, toxafenul, alndrinul etc., toate acestea persistînd în apă o lungă perioadă de timp. Alndrinul persistă cel mai puțin — 6 săptămîni — în timp ce toxafenul persistă 9 luni, iar DDT-ul între 16—20 luni.

Organofosforicele ca paration, malation, triclorfen, au o durată mai scurtă și anume de pînă la 4 luni.

Acizii și esterii fenoxialkili sînt degradați în apă în 2—3 luni.

Scanned with OKEN Scanner

6.2. POLUAREA INDUSTRIALĂ A ATMOSFEREI ȘI IMPLICAȚIILE ACESTEIA LA ANIMALE

Poluarea atmosferei se realizează într-un ritm accelerat, ținînd pasul cu crearea a noi și noi tipuri și profiluri de unități industriale, deci și a noi surse de poluare.

Emanațiile industriale, fumul, diferite gaze, aerosoli, praf, vapori, ceață etc. concură la vicierea atmosferei. În consecință, gama intoxicațiilor consecutiv poluării atmosferice la animale este extrem de variată. Cum e și firesc, mai frecvent afectate vor fi efectivele de animale din preajma obiectivelor industriale poluante, intoxicațiile luînd adesea proporții de masă ; dar și animalele aflate la distanțe mai mari de sursa poluantă — respectiv 10—15—20 km sau chiar mai mult — cad victime poluării atmosferei, atunci cînd componenții toxici sînt vehiculați de curenți puternici de aer.

Cunoscîndu-se aceste aspecte, organele sanitar-veterinare vor avea în vedere să nu se amplaseze adăposturi de animale în zonele care cad sub influența emanațiilor toxice ale diverselor obiective industriale și să nu destineze în acel perimetru terenuri pentru baza furajeră. În același timp, vor impulsiona luarea unor măsuri pentru captarea și epurarea emanațiilor nocive.

6.2.1. INTOXICAȚIA CU FLUOR

Intoxicația cu fluor, reprezintă unul din exemplele cele mai convingătoare asupra pericolului pe care-l prezintă pentru sănătatea animalelor, emanațiile industriale care conțin substanțe poluante, pentru mediul înconjurător.

Fluoroza, cunoscută în S.U.A. sub numele de „email pătat" sau „dinți pătați", în Italia — „dinți scrișiși", iar în Franța „boală de uzină", a fost semnalată și descrisă de V e l u în 1931, iar la noi în țară de M i n c i u n ă în 1964.

Fluorul este un metaloid cu caracter de gaz galben-verzui, care se găsește în cantități variabile în sol, vegetale, apă și țesuturi animale, sub formă de combinații. Este cel mai reactiv element din natură, tinzînd să se combine imediat ce a fost eliberat, prezentînd afinitate pentru toate elementele, în afară de C, O și N.

Neputîndu-se dovedi cu certitudine că poate fi încadrat în categoria elementelor esențiale, se poate totuși afirma că urme de fluor sînt necesare la mineralizarea normală a unor țesuturi și că țesuturile animale și vegetale conțin în mod normal fluor, acest element avînd o afinitate deosebită pentru țesuturile dure. Valoarea medie normală a fluorului din oase, la fătare, este de 50 ppm, iar la animalele adulte de circa 800 ppm.

Etiologie. Dintre toate formele de intoxicație cu fluor, mai frecventă e cea cronică (fluoroza). Fluoroza industrială este rezultatul poluării pășunilor prin produșii fluorați emanați de întreprinderile industriale ce tratează sau utilizează minereuri fluorate, cum ar fi : industria chimică de preparare a acidului fluorhidric, a fluorurilor, industria de criolit, de aluminiu, de sticlă, email și ceramică, de vopsele, de superfosfați etc.

Scanned with OKEN Scanner

Emanațiile industriale conțin mai ales acid fluorhidric, acid fluorsalicilic și sublimații criolitului, care poluează solul și păşunile, pînă la mari distanțe.

Cînd fluoroza la animale este rezultatul consumului de apă poluată cu fluor, poartă denumirea de fluoroză hidrică.

Alte surse de intoxicație sînt insecticidele și raticidele pe bază de fluor (fluoro-acetatul de sodiu și fluoro-silicatul de sodiu) și produsele antiparazitare (fluorații organici și fluorura de sodiu) folosite ca ascaricide, îndeosebi la porc.

Dintre toate sursele amintite, emisiunile industriale ne interesează în mod deosebit, principalul vector al fluorului fiind furajele. Concentrația în fluor a furajelor dintr-o zonă poluată variază cu gradul de poluare a aerului, cu distanța în raport cu uzina poluantă, cu factorii climatici, cu vîrsta ierbii etc. Referitor la „vîrsta" ierbii, a plantelor furajere în general, s-a constatat că plantele „bătrîne" sînt cele mai bogate în fluor, dar din fericire, fiind mai puțin apetisante, animalele le evită, consumîndu-le doar în lipsa ierbii fragede.

La instalarea intoxicației cu fluor la animale, își dau concursul o serie întreagă de factori, printre care specia, individul, rasa, vîrsta, starea de sănătate, concentrația fluorului în rație și durata ingestiei, solubilitatea derivatului fluorat ingerat, factorii de igienă, factorii de stress etc.

— Specia. Cele mai sensibile sînt bovinele, urmînd în ordine : ovinele, caprinele, cabalinele, porcinele, galinaceele etc.

— Rasa. Rasele de lapte sînt mai sensibile decît rasele de carne, iar rasele de munte mai rezistente decît cele de șes.

— Individul. Intoxicația cu fluor depinde de individ, de constituția sa, de temperamentul său. Animalele debile prezintă un teren prielnic pentru fluoroză.

— Vîrsta. Fluoroza se întîlnește la bovine după înțărcare, mai ales de la vîrsta de 3 ani, nesemnalîndu-se pînă în prezent fluoroză la viței.

— Starea de sănătate. Animalele bolnave sînt mai puțin rezistente la fluor, ca dealtfel, la orice agent toxic.

— Concentrația fluorului în rație și durata ingestiei. Creșterea concentrației acestui metaloid în rație și a duratei ingestiei, grăbește instalarea fluorozei.

— Solubilitatea derivatului fluorat. Cu cît gradul de solubilitate este mai mare, cu atît se agravează și intoxicația. Fluorura de calciu este mai puțin toxică decît fluorura de sodiu.

— Alimentația deficitară în calciu și fosfor, în vitamine sau proteine, favorizează instalarea fluorozei.

— Condițiile de cazare contribuie la agravarea intoxicației. Animalele care se culcă direct pe sol, ca urmare a umidității și variațiilor de temperatură, fac o formă mai gravă decît cele care se culcă pe așternut de paie uscat, motiv pentru care crescătorii spun că „răul vine de la sol".

— Factorii de stress. Oscilațiile mari de temperatură între sezoane reprezintă un factor predispozant.

— Factorii topografici și climatici. Aceștia joacă un rol important cînd întreprinderile poluante sînt situate într-o depresiune, unde absența vînturilor și prezența ceții contribuie la gradul de poluare a furajelor. Ploaia slabă și intermitentă accentuează contaminarea ierbii, antrenînd gazele și

Scanned with OKEN Scanner

pulberea din aer și depunînd-o pe iarbă, facilitînd absorbția toxicului. Ploaia abundentă și rapidă spală iarba și diminuează absorbția fluorului.

Toxicologie. Principala cale de contaminare cu fluor a animalului este cea digestivă, absorbția toxicului începînd chiar de la nivelul stomacului, ajungînd la maximum la nivelul intestinului.

Ritmul de absorbție diferă în funcție de gradul de solubilitate al derivaților fluorați, absorbția derivaților fluorați solubili fiind rapidă, în timp ce a produșilor puțin solubili lentă și incompletă. Prezența în rație a unor elemente de tipul aluminiului, calciului și magneziului care se combină cu fluorul, diminuează absorbția acestui metaloid, formîndu-se complecși puțin resorbabili.

Calea respiratorie reprezintă calea secundară de contaminare, fluorul inhalat atingînd cantități neglijabile, chiar cînd animalul se găsește în preajma uzinelor ce poluează atmosfera cu cantități importante de fluor.

Odată absorbit, fluorul este vehiculat de serumalbumine, depunîndu-se în zonele specifice pînă la saturare, după care ionul de fluor se va găsi sub formă liberă în sînge.

Principala cale de eliminare este cea renală. Eliminarea în cantitate mult mai mică se face și prin fecale, lapte și transpirație.

Aproximativ 95—98% din fluorul reținut de organism se găsește în oase și dinți (S h u p e), bogăția țesuturilor dure în fluor datorîndu-se afinității acestui element pentru calciu și fosfatul calcic care formează molecule complexe de fluroroapatit. Acumularea fluorului în os este în funcție de natura osului, vîrsta animalului, durata șederii acestuia în zona poluată, concentrația rației în fluor.

Valoarea fluorului din oase, în caz de fluoroză, poate ajunge la 20 000 ppm, față de normal care este sub 1 200 ppm. Organele moi, practic nu conțin fluor.

Referitor la cantitatea de fluor pe care animalele pot să o ingere zilnic fără urmări negative respectiv la D.M.A., majoritatea autorilor susțin că aceasta nu poate fi determinată cu exactitate, ea variind cu o serie de factori descriși la etiologie. Totuși sînt estimate cu aproximație D.M.A. pe specii (tab. 27).

Tabelul 27

Doza maximă admisibilă a fluorului exprimată în ppm (după Z u n d e l)

Specia	NaF sau orice altă fluorură solubilă	Fosfat natural
Bovine de lapte	30—50	60—100
Bovine de carne	40—50	65—100
Ovine	70—100	100—100
Porcine	70—100	100—200
Pui	150—300	300—400

Scanned with OKEN Scanner

Modul de acțiune al fluorului nu este elucidat în toată intimitatea lui. La nivelul dintelui, fluorul se acumulează, înlocuind radicalii hidroxili (OH^-). Acționînd asupra adamantoblastelor sau amaloblastelor, determină formarea unei matrice anormale, iar în final, mineralizarea defectuoasă și neregulată a dinților.

Fluorul stimulează activitatea osteoblastelor și osteoclastelor, predispunînd cartilajele, tendoanele și țesuturile periarticulare la mineralizare ; așadar, neoformațiile osoase rezultate sînt consecința stimulării acestei activități. Prin încorporarea fluorului la nivelul acestor zone stimulate, ia naștere un sistem mineral stabil la nivelul căruia schimburile sînt mai reduse și drept urmare, menținerea calcemiei la valori normale, se va realiza prin intensificarea resorbției la nivelul osului neflorurat, proces care e pus pe seama unei hiperactivități a paratiroidelor. Calciul provenit din această resorbție osoasă, poate migra către exterior, contribuind la formarea exostozelor și mineraliza țesuturile periarticulare.

Modificări anatomopatologice. Dinții pierd aspectul normal, alburiu, strălucitor și translucid, căpătînd un aspect cretos. La atingere, sînt rugoși, presărați cu mici cavități de culoare brun-ciocolatie sau neagră. Leziunile amintite se întîlnesc numai la dinții ce se formează în timpul ingestiei fluorului, cunoscîndu-se că, acțiunea toxică a acestuia se exercită în exclusivitate asupra dintelui, în timpul dezvoltării sale, acțiune ce este maximă la nivelul burjeonilor dentari.

Modificările osoase sînt de ordin morfologic, radiologic și histologic.

Modificările de ordin morfologic se caracterizează prin oase îngroșate, rugoase sau cu exostoze, mai ales la nivelul metatarselor, metacarpelor, mandibulei și coastelor, uneori apar chiar fracturi costale. Culoarea oaselor este alb mată.

Radiologic se constată leziuni de osteoporoză sau osteopetroză, exostoze și calusuri la nivelul fracturilor mai vechi.

Histologic se remarcă degenerescență fibroasă a măduvei osoase și neoformații osoase pe suprafața periostului.

Țesuturile moi nu prezintă leziuni sesizabile.

Simptomatologie. Aceasta îmbracă o formă acută și una cronică (fluoroză). În intoxicația acută corespunde ritmului și cantității de toxic absorbite, distingîndu-se două forme : ușoară și gravă.

În *forma ușoară* predomină tulburările digestive, traduse prin refuzul hranei, meteorizație moderată și diaree.

Forma gravă se traduce prin tremurături, contracturi ale gîtului și extremităților, colică, atonie digestivă, edem pulmonar, cardioaritimii, insuficiență circulatorie acută și moarte.

Fluoroza (intoxicația cronică). Fluoroza apare la intervale mari de timp, din momentul în care animalul a ingerat prima dată toxicul. Primul simptom care atrage atenția este șchiopătura, sesizată de obicei la ieșirea din grajd. Șchiopăturile se „deplasează" de la un membru la altul și apar adesea în diagonală, deci ca tip de șchiopătură pus pe seama osificării tendoanelor și țesuturilor periarticulare. Uneori, șchiopătura este acută, ca urmare a fracturii celei de a treia falange, fracturi ce se produc cînd animalele se deplasează pe terenuri dure.

Animalele se deplasează dificil, ezitant, prezentînd frecvent un mers „ca pe ace". Scularea este anevoioasă, animalele rămînînd un timp în ge-

Scanned with OKEN Scanner

nunchi, reușind să se ridice doar după mai multe încercări. Cu timpul, ele rămîn în decubit lateral permanent.

Multe din animalele cu fluoroză prezintă diaree, care se atenuează la vreme frumoasă și reapare cu intensitatea anterioară odată cu apariția cetei și ploilor, confirmîndu-se în acest fel originea fluorică.

Poliuria, remarcată frecvent în fluoroză, este consecința iritației rinichiului și nu a unor leziuni renale.

Starea generală a animalului este profund modificată ; animalele sînt abătute și cu apetitul diminuat (la această tulburare contribuind și leziunile dentare) pielea este lipsită de suplețe. Treptat animalul slăbește, ajungînd la o stare de subnutriție și în cele din urmă la o cahexie avansată.

Constantele sanguine și enzimatice nu sînt profund modificate. Reducerea lentă a numărului de hematii și a cantității de hemoglobină sînt consecința modificărilor de la nivelul măduvei osoase, anemia instalată în fluoroză fiind de tip aplastic.

Activitatea G.P.T.-ului, G.O.T.-ului, a fosfatazei alcaline serice nu este modificată. În schimb crește activitatea fosfatazei alcaline osoase, datorită acumulării fluorului în os și neoformațiilor osoase.

Prognosticul. Acesta este grav.

Diagnosticul. Se precizează pe baza anchetei toxicologice (care poate furniza date prețioase pentru suspiciunea fluorozei), a altor date clinice, anatomopatologice și de laborator. Examenul chimic al urinei și osului asigură certitudinea diagnosticului.

Urina se va recolta pentru analiză dimineața, cînd este cea mai bogată în fluor.

În fluoroză, fluoruria poate ajunge pînă la 80 ppm, față de normal care nu depășește niciodată 10 ppm. Între valoarea fluoruriei și concentrația fluorului în oase nu este o relație strînsă.

Fluoruria poate atinge valori mari în urma ingestiei unei cantități mari de fluor într-o perioadă scurtă, iar depozitul de fluor din oase să fie de o valoare neînsemnată sau viceversa, dacă ingestia toxicului s-a făcut în timp lung și în cantități mici.

Concentrația fluorului din oase dă cele mai prețioase indicații privind atît diagnosticul fluorozei, cît și gravitatea bolii ; este recomandabil ca dozarea fluorului din oase să se facă din oasele pentru care s-au stabilit standardele și anume : metacarp, coaste, mandibule, vertebre coccigiene.

Pentru confirmarea diagnosticului de fluoroză, valoarea fluorului din oasele amintite trebuie să fie superioară cifrei de 5 500 ppm. Probe de os pentru analiză se pot recolta și de la animalele în viață, prin biopsie.

Profilaxia. Este mijlocul cel mai eficace în cazul intoxicației cu fluor.

Se recomandă cu insistență ca în preajma uzinei ce pot polua pînă la mari distanțe mediul cu fluor și compușii săi toxici, să se evite construirea de complexe de creștere a animalelor.

Să se evite amplasarea în depresiuni, a uzinelor de prelucrare a minereurilor ce conțin fluor, deoarece datorită lipsei curenților atmosferici, a vînturilor, pericolul pe care-l prezintă emanațiile este de o gravitate deosebită.

Scanned with OKEN Scanner

Dr. TEODOR FLORIAN
medic veterinar

În cazul că sînt zone care se pretează la creşterea vitelor şi nu pot fi sustrase posibilităţilor de poluare să se încerce reducerea absorbţiei fluorului ingerat. Fără a se anula complet efectele nocive ale fluorului, sînt folosite unele produse pe bază de aluminiu sau calciu : sulfat de aluminiu, clorură de aluminiu, lactat de aluminiu, fosfat tricalcic. Acestea se vor administra în raţie variind între 0,5—1% din substanţa uscată a raţiei pentru sulfatul de aluminiu, reducîndu-se concentraţia fluorului din oase cu pînă la 30% comparativ cu martorul. Aluminiul se combină în măsură mai mare cu fluorul ingerat, decît calciul, dînd complecşi insolubili.

Măsurile eficace de reducere a ingestiei de fluor, sînt greu de realizat. După unii autori, însolizarea furajelor cu acizi minerali sau cu acid formic timp de 24 ore şi spălarea apoi timp de 18 ore cu apă curentă reduce concentraţia de fluor din furaje ; dar se reduc totodată şi elementele minerale, îndeosebi calciul şi fosforul.

O măsură eficace şi posibilă în acelaşi timp — deşi costisitoare — constă în purificarea gazelor emanate printr-un sistem convenabil de captare.

Tratamentul. Cel curativ nu se aplică în cazul intoxicaţiei cu fluor pînă în prezent. Se recomandă sulfat de aluminiu, cu scopul de a solubiliza fluorura de calciu şi a o transforma în sulfat de calciu şi fluorură de aluminiu, care vor fi eliminate pe cale renală.

Sînt indicate vitaminele C şi D în doze mari.

Scoaterea animalelor din zona poluată, dacă leziunile instalate sînt incipiente, este recomandabilă.

În cazurile de intoxicaţie avansată se recomandă abatajul.

6.2.2. INTOXICAŢIA CU PLUMB

Acest gen de intoxicaţie se întîlneşte relativ frecvent la animale, cele mai sensibile fiind bovinele. În numeroase ţări pierderile produse de intoxicaţia cu plumb sînt mari. Numai în Marea Britanie mor anual mii de bovine intoxicate cu plumb. Dealtfel, se apreciază că intoxicaţia cu plumb ar fi cea mai răspîndită la bovine, comparativ cu celelalte intoxicaţii.

Deşi există mai multe varietăţi de plumb, cele mai importante sub raport toxicologic sînt considerate plumbul roşu sau tetraoxidul de plumb, utilizat în vopsele şi plumbul alb (carbonatul bazic de plumb) folosit în fabricarea cauciucului şi linoleumului. Nici tetraetilul de plumb — lichid foarte toxic, fabricat pe scară largă în toată lumea pentru a-l amesteca cu benzina nu trebuie neglijat.

Etiologie. Intoxicaţiile cu plumb se pot datora emanaţiilor de la fabricile de acumulatoare, de la turnătorii sau de la gazele de eşapament. Altă cauză este linsul unor obiecte proaspăt vopsite cu miniu de plumb (scheletele metalice ale gardurilor despărţitoare în padocuri, cadrul metalic al uşilor şi geamurilor, partea metalică a silozurilor) sau consumul furajelor pe care s-a scurs acest produs în timpul vopsirii obiectelor amintite. La fel de periculoasă este pulpa de sfeclă transportată în bacuri sau vagoane date în interior cu vopsea pe bază de ceruză sau ingestia de către animale a unor insecticide pe bază de plumb etc.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre toate aceste posibilităţi, intoxicaţiile cu plumb mai des întîlnite sînt rezultatul lingerii de către bovine şi îndeosebi de către tineret a diverselor obiecte metalice proaspăt vopsite cu miniu de plumb, metal pentru care această specie simte o atracţie deosebită, indiferent de forma sub care se găseşte.

Toxicologie. Plumbul pătrunde în organism îndeosebi pe cale digestivă şi doar în cantităţi nesemnificative pe cale respiratorie sau transcutanat. Cantitatea de plumb absorbită la nivelul tractusului digestiv este de pînă la 2% din cantitatea totală ingerată. Odată absorbit, metalul ia calea venei porte, fiind depozitat în ficat, de unde — în timp — se elimină prin bilă ; doar o parte neînsemnată ajunge în circulaţie şi se elimină prin urină, salivă, transpiraţie, lapte şi fanere.

În saturnism (intoxicaţie cronică), plumbul se depozitează în special în os, respectiv în traveele osoase, depozitarea fiind strîns legată de metabolismul calciului ; mobilizarea calciului este acompaniată de mobilizarea plumbului, fapt ce explică accidentele tardive cu acest metal şi bineînţeles dificultăţile în precizarea naturii intoxicaţiei cînd nu se are în vedere această particularitate.

Dozele toxice nu sînt încă bine precizate. Dozele toxice de plumb pentru animale, variază între limite relativ largi (tab. 28).

Tabelul 28

Dozele toxice ale substanţelor ce conţin plumb exprimate în grame (după T u r m e l)

Specia	Acetatul neutru de plumb	Ceruza	Plumb metalic
Bovine	50—70	100—200	250—300
Ovine	30		

Modul de acţiune al plumbului. Compuşii plumbului cu un grad mai mare de solubilitate au efect caustic asupra tubului digestiv. După ce au depăşit bariera digestivă, ionii de plumb acţionează toxic asupra organelor hematopoetice şi a hematiilor, asupra parenchimelor, tulbură procesele de oxidoreducere la nivelul celular, dereglează metabolismul calciului şi sistemele tampon.

Modificările anatomopatologice. În forma acută sînt leziuni congestivo-hemoragice la nivelul stomacului şi intestinului, respectiv gastroenterită corosivă, mucoasa tubului digestiv apărînd roşie şi pe alocuri de culoare gri-închisă, datorită sulfurii de plumb ce imprimă conţinutului intestinal un aspect negricios. La nivelul ficatului şi rinichiului se constată leziuni de congestie şi de degenerescenţă grasă.

Se remarcă de asemenea infiltrarea meningelor.

În forma cronică atrag atenţia gradul avansat de cahexie şi uscăciunea pielii ; la nivelul ficatului, rinichilor, muşchilor, inclusiv miocardul, se constată degenerescenţa şi chiar scleroza acestora.

Marile vase prezintă îngroşarea endarterei, cu degenerescenţa stratului musculuar, explicîndu-se în felul acesta ischemia şi tulburările nutritive

Scanned with OKEN Scanner

instalate. Existența acestor leziuni determină hipotensiune arterială și în consecință o hipertrofie cardiacă.

Simptomatologie. Simptomele intoxicației acute, întîlnite în special la rumegătoare, se traduc prin salivație abundentă, masticații în gol, colici intense denumite „colici de plumb", constipație urmată de diaree, depresiune gravă, dromomanie, anteropulsie, sprijinul capului în zid, tremurături musculare, convulsii, diminuarea acuității vizuale pînă la orbire, miastenie, paraplegie, dispnee și comă.

Saturnismul se manifestă prin stomatită ulceroasă, greutate în prehensiune și masticație, colici periodice, slăbirea progresivă pînă la cahexie, scăderea lactației, crize epiteliforme, contracturi, anemie accentuată.

La cabaline, intoxicația cu plumb se manifestă prin cornaj și disfagie consecutivă paraliziei recurentului, paralizia trenului posterior, anemie și adesea o lizieră albăstruie negricioasă la nivelul gingiilor.

Intoxicația acută este rară la carnasiere și se traduce prin gastroenterită, la care se suprapun foarte repede semnele nervoase. Carnivorele intoxicate prezintă anorexie, vomitări, constipație urmată de diaree negricioasă datorată prezenței sulfurii de plumb în fecale, colici, gemete, dese schimbări de poziție, semne de excitație urmate de manifestări nervoase depresive.

Forma cronică este mai frecventă la carnivore, simptomele apărînd după o latență de mai multe săptămîni sau luni ; ea se traduce prin slăbire, astenie, scăderea temperaturii centrale, pielea uscată, constipație persistentă urmată de diaree negricioasă.

Atingerea nervilor senzitivi se manifestă prin dureri reumatice (artralgii, hiperestezia regiunilor articulare însoțite de atrofii și retracții musculare), motiv pentru care ansamblul acestor simptome a primit denumirea de *reumatism saturnic.*

Paralizia membrelor corespunde lezării nervilor motori. Tulburările cerebrale se traduc fie prin crize epileptiforme, fie prin sindrom de imobilitate.

Examenul sîngelui evidențiază hiperleucocitoză, anemie și prezența unor hematii cu granulații bazofile, ca urmare a acumulării de fier nehemoglobinic (B e s s i s și col.).

Diagnosticul. Diagnosticul intoxicației acute cu plumb nu comportă dificultate atunci cînd ancheta toxicologică este făcută prompt și atent, fiind astfel identificată sursa de plumb responsabilă de instalarea fenomenelor în cauză.

Identificarea plumbului din conținutul digestiv, oferă certitudinea diagnosticului.

Determinarea plumbului din sînge, urină și fecale, reprezintă un mijloc în plus pentru precizarea diagnosticului.

În cazul intoxicației cronice cu plumb valoarea sanguină atinge 600 gamma/100 ml (față de 70 gamma/100 ml cît e normal), în urină (plumburie) depășește 80 gamma/litru față de cîteva gamma pînă la 50 gamma/litru ; iar plumbul din fecale depășește 80—100 gamma față de cîteva gamma cît se găsește obișnuit. Trebuie reținut că eliminarea plumbului din fecale este maximă în a 3-a și a 4-a zi, în timp ce eliminarea pe cale urinară este maximă în primele două zile.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial. Acesta va fi făcut cu epilepsia esențială, cu intoxicațiile cu organoclorurate și cu sare, cu encefalozele, cetonemie, cu avitaminoza A și miodistrofia vițelului.

Prognosticul. Este rezervat sau defavorabil.

Profilaxia. Măsurile profilactice în cazul intoxicației cu plumb sînt de o valoare deosebită, dacă se ține seama de gravitatea ei privită atît prin prisma deznodămîntului, cît mai ales din punct de vedere economic. În consecință, se recomandă luarea unor măsuri menite să evite toate posibilitățile de intoxicație amintite la etiologie.

Tratamentul curativ. Acesta vizează în primă urgență debarasarea tubului digestiv de metalul recent ingerat, prin mijloace curente și la nevoie chiar prin ruminotomie. Totodată se face anihilarea toxicului prin administrarea de sulfat de sodiu, de magneziu, tanin, cărbune, apă albuminată și mucilagii.

Calmarea colicii se realizează cu cloral hidrat, tranchilizante sau procaină asociată cu atropină.

Un obiectiv deosebit de important în intoxicația cu plumb este acela de a chelata plumbul, de a-l fixa și de a-l elimina. Acest deziderat se realizează prin administrarea versenatului de calciu (ca EDTA sau Edetaminul), pe cale i.v., lent, doza pentru toate speciile fiind de 0,75 mg/kg corp ; se repetă 4—5 zile consecutiv ; pentru asigurarea eliminării chelatatului care a luat naștere, se va administra ser glucozat. Gluconatul de calciu își găsește indicația ca antispasmodic. Se mai recomandă vitamina C în doze mari, cisteină, metionină și acetilmetionină pentru a proteja ficatul.

6.2.3. INTOXICAȚIA CU MERCUR

Intoxicația cu mercur s-a extins mult, datorită pe de o parte utilizării industriale a mercurului (în industria de faianță, de aparatură electrică, în unități de prelucrare a pieilor, de preparare a pesticidelor pe bază de mercur sau a unor produse farmaceutice), iar pe de altă parte datorită extinderii pe care a căpătat-o folosirea preparatelor mercuriale în combaterea dăunătorilor, conservarea semințelor sau în practica veterinară.

Etiologie. Mercurul metalic, compușii mercurici organici sau anorganici folosiți în industrie, în medicina veterinară, în agricultură produc intoxicații la diverse animale, cele mai sensibile fiind rumegătoarele, după care urmează în ordine păsările, porcinele, carnivorele și albinele.

Compușii organomercurici utilizați mai des ca fungicide sînt compușii fenolați (clorura de fenil mercur sau P.M.C., acetatul de fenil mercur — P.M.A. etc.), compușii etilați (clorura de etil mercur, fosfatul și iodura de etil mercur) și compuși metilați (hidroxid de metil mercur, crezolul hidroximercuric) etc.

Pentru a potența activitatea organomercuricelor, acestea se combină cu unele organoclorurate, cum ar fi aldrinul, diedrinul etc., crescîndu-le în acest fel și gradul de toxicitate față de mamifere și păsări.

Preparatele comerciale se livrează sub diverse denumiri : mercuran, micodin, granosan, ceresan, germidan, granodin, agrox etc.

Scanned with OKEN Scanner

Produșii pe bază de mercur metalic, folosiți mai frecvent în practica medical-veterinară sînt : sublimatul (clorura mercurică), calomelul (clorura mercuroasă), cianura, oxicianura, biiodura, oxid galben sau oxid roșu de mercur.

Cele mai frecvente cazuri de intoxicație cu mercur la animale sînt urmarea consumului unor cereale tratate cu compuși organomercurici.

Toxicologie. Compușii mercurului pătrund în organismul animal pe cale digestivă, respiratorie sau transcutanat, fiind vehiculați pe cale sanguină sau limfatică și distribuiți la toate țesuturile. Ficatul și rinichiul sînt adevărate organe de stocaj ale mercurului, putînd reține o cantitate de aproximativ 100 de ori mai mare decît celelalte țesături.

Eliminarea mercurului se face practic pe cale renală și doar o mică parte pe cale digestivă sau prin lapte. Mercurul depășește și bariera placentară, acționînd toxic asupra fetușilor.

Modul de acțiune. Mercurul este un puternic iritant local, gravitatea leziunilor fiind remarcată îndeosebi la nivelul căilor de eliminare, în raport cu cele de pătrundere.

Compușii de mercur se combină cu grupările sulfhidrice blocînd aceste enzime. Precipitînd proteinele sub formă de albuminat de mercur, acționează ca toxici protoplasmatici, iar ca urmare a liposolubilității sînt recunoscuți ca toxici puternici ai sistemului nervos.

Toxicitate. Doza letală de sublimat pe cale orală, la bovine este 5—10 g pe animal, iar de calomel de 10 g ; aerul care conține 0,5 mg Hg/m^3 sau mai mult acționează toxic.

Modificările anatomopatologice. În intoxicațiile supraacute și chiar acute, cu compuși organici, obișnuit lipsesc modificările morfologice. În schimb, în intoxicațiile cu compuși anorganici, în formele acute sînt prezente leziuni congestivohemoragice sau degenerative pe tot tractusul digestiv.

În intoxicațiile produse pe cale respiratorie se constată edem sau emfizem pulmonar, hidrotorax, hidropericard.

În hidrargirism predomină leziunile de degenerescență (miocard, măduvă, creier, nervi periferici), la care se adaugă scleroza hepatică și renală, calculoza urinară, cahexie etc.

Simptomatologie. Aceasta îmbracă forme diferite în funcție de cantitatea toxicului pătrunsă în organism, de ritmul de pătrundere și de durată. Manifestările clinice pot avea un debut brusc, după doze mari, unice sau se pot instala mai lent, după pătrunderea în timp a unor doze mici.

Intoxicația acută la bovine se traduce prin crize de excitație nervoasă și convulsii care alternează cu depresiune nervoasă, astenie, tulburări vizuale, colici, gastroenterită hemoragică, deshidratare, tahicardie, tahipnee, tuse, albuminurie, oligoanurie, uremie și moarte prin comă uremică ; animalele care depășesc faza critică, se pot remite în cîteva săptămîni, dacă nu intervin complicații pulmonare sau la alt nivel.

Intoxicația cronică sau hidrargirismul se manifestă prin simptome mai discrete în prima perioadă, pentru ca în interval de 15—20 de zile de la primul contact cu toxicul, simptomele să fie bine exprimate ; se constată sialoree, epiformă, halenă urît mirositoare, ulcere bucale, disfagie, colici, diaree, scrîșniri din dinți și împingerea cu capul în zid, astenie, paraplegie, tremurături musculare, slăbire progresivă, uneori febră, prurit, îngro-

Scanned with OKEN Scanner

șarea pielii, căderea părului în jurul botului și laturile gîtului sau cădere totală a părului.

Cînd compușii mercurului au pătruns pe cale respiratorie, prin inhalarea vaporilor de mercur, tabloul clinic descris se completează cu epistaxis, jetaj muco-hemoragic, polipnee, emfizem pulmonar și dermatită.

Calul prezintă anorexie, astenie, abatere și frecvent paralizia laringelui.

Porcinele manifestă anorexie, miastenie, depresiune nervoasă, tulburări în deglutiție sau imposibilitatea deglutiției, tulburări vizuale, mers ataxic, adesea descriind cercuri și în cele din urmă imposibilitatea de a-și menține poziția patrupedală ; odată căzute rămîn în poziție decubitală, iar moartea se produce prin uremie.

La păsări predomină tulburările de echilibru, atît în mers, cît și în stațiune, la care se adaugă poziții anormale și mișcări dezordonate ale capului, fenomene depresive se alternează cu fenomene de excitație, contracturi („tremor mercurialis") care se succed unele după altele, cu perioade de liniște din ce în ce mai scurte și sfîrșit letal în marea majoritate a cazurilor.

Cîinele vomită, prezintă tulburări de echilibru, hiperexcitabilitate, hemoglobinurie și uneori paralizia maseterilor.

Diagnosticul. Acesta în intoxicațiile cu mercur nu comportă dificultate atunci cînd în urma unei amănunțite anchete toxicologice, se constată că animalele au consumat cereale tratate cu substanțe orgöanomercurice.

Cînd în urma anchetei toxicologice nu se poate preciza toxicul, ci doar suspiciunea, se va recurge la cercetarea mercurului din țesuturi, cu precădere din rinichi și ficat, recunoscute ca organe de stocaj, din urină, conținut digestiv și din furajul suspectat.

Prognosticul. Acesta este grav.

Profilaxia. În cazul intoxicației cu mercur, profilaxia presupune măsuri care să nu dea posibilitatea animalelor să consume concentrate tratate cu pesticide pe bază de mercur sau alte furaje poluate cu mercur și compușii lui, să se respecte cu strictețe posologia atunci cînd se recomandă produse farmaceutice care conțin mercur.

Tratamentul curativ. Urmărește în prima urgență eliminarea toxicului din stomac prin administrarea de cărbune medicinal, apă albuminată, sulfat de magneziu, iar pe cale intravenoasă hiposulfit de sodiu cît mai repede cu putință, Ca-EDTA, BAL., glucoză, seruri cloruro-sodice fiziologice, vitamina C, vitamina K.

Hiposulfitul de sodiu 10 % se dă la bovine în cantitate de 40—80 ml, cu scopul de a fixa mercurul circulant, de a-l chelata.

Ca-EDTA se administrează pe cale i.v. în mod lent sau subcutanat, avînd grijă ca animalele să primească o cantitate mare de lichide și diuretice, chelatul de mercur rezultat eliminîndu-se pe cale renală.

6.2.4. INTOXICAȚIA CU MOLIBDEN

Intoxicația cu molibden la animale, pînă nu de mult cauzată în general de absența în furaje a unor elemente antagoniste care diminuau sau anihilau acțiunea toxicului, a îmbrăcat recent, caracterul industrial, ca

Scanned with OKEN Scanner

urmare a poluării pășunilor și plantelor din preajma unor obiective industriale, ale căror emanații conțin acest element.

Molibdenul, oligoelement esențial, intervine într-o serie de procese metabolice, facilitînd sinteza unor enzime sau intrînd în componența altora.

Astfel, molibdenul participă la sinteza xantinoxidazei, enzimă implicată în desfășurarea metabolismului purinic, iar în calitate de cofactor al nitratreductazei, activează această enzimă cu rol principal în metabolizarea nitraților și transformarea lor în amoniac și ulterior în aminoacizi.

Fiind antagonist al cuprului, molibdenul își va mări gradul de toxicitate atunci cînd rațiile sînt deficitare în oligoelementul amintit, iar molibdenoza instalată va purta amprenta hipocuprozei.

Etiologie. Intoxicația cu molibden, care îmbracă adesea un caracter enzootic, este consecința poluării pășunilor, a plantelor care cresc în preajma unor obiective industriale care în procesul de fabricație folosesc catalizatori cu molibden : fabrici de porțelan, de vopsele, de lămpi catodice, rafinării de petrol, industrii de prelucrarea metalelor, oțelării.

În afară de molibdenoza industrială amintită, intoxicația cu molibden se poate datora excesului de molibden din rație sau a deficitului acestora în cupru, precum și în urma consumului de plante recoltate de pe terenuri fertilizate cu molibden.

Toxicologie. Molibdenul pătrunde în organism pe cale bucală, absorbția avînd loc la nivelul intestinului. Eliminarea din organism se realizează cu precădere pe cale renală și mai puțin prin fecale și lapte.

Dintre animale, cele mai sensibile sînt rumegătoarele mari, venind în ordine imediată rumegătoarele mici ; porcinele și cabalinele manifestă o rezistență deosebită la acțiunea toxică a molibdenului.

Modul de acțiune. Molibdenul, după ce a fost absorbit, se depune în oase, ficat, rinichi, splină, excesul intrînd în circulația sanguină. Alături de sulfații anorganici el favorizează și grăbește mobilizarea rezervelor de cupru din ficat. Molibdenoza instalată se va manifesta drept consecință și prin simptome ce caracterizează hipocuproza.

Acțiunea molibdenului este potențată pe prezența sulfaților anorganici, iar cînd aceștia lipsesc, nu se instalează hipocuproza secundară.

Molibdenul interferează cuprul, fiind un puternic antagonist al acestuia ; la nivelul intestinului, molibdenul formează cu cuprul un complex cu o slabă activitate nocivă.

Molibdenul acționează ca toxic nu numai cînd în furaje, respectiv în rație, depășește limitele admise, dar chiar cînd în rație este în concentrație normală, dar lipsește sau este sub limita normală cuprul.

Doza toxică a molibdenului nu se poate aprecia privind unilateral acest oligoelement, ci numai în context cu cuprul și sulfații anorganici ; din aceste motive limitele inferioare de toxicitate sînt foarte largi variind între 20—200 ppm molibden.

Modificările anatomopatologice. Acestea corespund în bună măsură hipocuprozei ; se constată osteoporoză, deformări și fracturi osoase, degenerescența hepatică grasă, gastroenterită etc.

Simptomatologie. Simptomele pot apărea chiar în prima zi după ce bovinele au păscut pe o pășune poluată cu molibden sau au consumat furaje ce conțineau acest element poluant, pînă la șase săptămîni sau chiar mai mult, dacă concentrația în molibden a plantelor nu era prea mare

Scanned with OKEN Scanner

față de limitele tolerabile și dacă rezervele hepatice în cupru erau încă suficiente.

În general, simptomele se exprimă la un interval de 1—2 săptămîni de la începerea păşunatului într-o zonă poluată.

La *bovine*, molibdenoza debutează printr-o diaree gravă și deshidratare rapidă, diminuarea apetitului, scăderea lactației, la care se adaugă în timp decolorarea părului, slăbire pînă la cahexie avansată, anemie, fracturi spontane.

La tineret se constată încetinirea creșterii, diaree, anemie, tumefacții articulare, mers rigid și vaccilant, infecunditate trecătoare la femele și absența apetitului sexual la masculi.

Merită subliniat faptul că deși morbiditatea înregistrează un procent însemnat la bovine — intoxicația avînd adesea un caracter enzootic — mortalitatea sub raport procentual este redusă.

Diagnosticul. Acesta se va preciza pe baza unei anchete toxicologice judicioase, luînd în considerare toate sursele industriale recunoscute ca poluante cu molibden și toate acțiunile și operațiunile agrotehnice de fertilizare a solului, în care a fost utilizat acest oligoelement și pe baza simptomelor descrise și a debutului acestora la interval de una pînă la zece zile de la începutul păşunatului.

Cunoscînd că în linii mari tabloul clinic al intoxicației cu molibden este apropiat de cel întîlnit în hipocuproză, va trebui ca de fiecare dată să se confirme rolul molibdenului în declanşarea acestei simptomatologii, excluzîndu-se fără rezerve posibilitatea hipocuprozei primare. În cazul în care nu se pot face aceste precizări, tratamentul aplicat va fi lipsit de eficacitatea scontată.

Diagnosticul diferențial. Se va face și față de osteomalacie la vaci. La tineret intoxicația cu molibden va trebui diferențiată față de rahitism, tetanii, hipovitaminoza C, spasmofilii etc.

Profilaxia. Prevenirea intoxicației cu molibden va trebui să aibă un caracter prioritar față de mijloacele curative, considerînd procentul extrem de ridicat de morbiditate și latura economică. Din acest motiv vor trebui identificate toate sursele sigure și probabile care pot polua păşunile, loturile cultivate cu plante furajere etc., cu acest toxic. Odată identificate unitățile industriale care difuzează prin emanații molibden, acțiunile de fertilizare a solului și natura fertilizantelor, să se interzică păscutul animalelor pe păşunile din preajma acestor unități industriale sau consumul plantelor furajere expuse poluării cu molibden.

Pentru a nu condamna niște păşuni de calitate, dar supuse poluării cu molibden, se recomandă ca ele să fie tratate periodic cu sulfat de cupru în cantitate de 50—100 kg/ha, sub formă de aspersiuni și numai după ce s-a făcut analiza toxicologică a păşunii, să se scoată vitele la păscut. În cazul în care prin măsurile luate nu se neutralizează radical toxicul de pe păşune și loturile cu plante furajere, vitele vor primi la grajd sulfat de cupru în rația zilnică : tineretul 1 g, iar cele adulte 2 g, cu recomandarea ca acestea să fie în atenția permanentă a specialistului, pentru a nu se produce intoxicația cu cupru.

Tratamentul curativ. Se bazează pe administrarea sulfatului de cupru i.v., dintr-o soluție de 7,85 g $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ și 8,5 g NaCl într-un litru de apă ; se va administra, în funcție de vîrstă și talie, cîte 100—250 ml.

Scanned with OKEN Scanner

6.2.5. INTOXICAȚIA CU ARSENIC

Intoxicația cu arsenic, cunoscută din cele mai vechi timpuri, poartă amprenta industrializării și se numără printre intoxicațiile care se întîlnesc din ce în ce mai des la animale.

Deși forma de intoxicație de tip industrial îmbracă alura cronică, nu trebuie neglijată nici forma acută, care ridică suficiente probleme medicului veterinar.

Etiologie. Consumul furajelor provenite din culturile tratate cu pesticide pe bază de arsenic sau păscutul animalelor pe pășuni ce au suferit tratamente cu compușii aceluiași metal, determină intoxicații acute la animale. Preparatele farmaceutice pe bază de arsen folosite nerațional, supradozările terapeutice, pot produce frecvent accidente.

Printre principalii compuși ai arsenului utilizați în diverse domenii și care pot produce intoxicații la animale, se numără : trioxidul de arsen sau anhidrida arsenioasă, aceto-arsenitul de cupru sau „verdele de Paris", arsenitul de sodiu, de potasiu, tioarsenitul, arsenatul de plumb, calcarsenul, sulfit arsenios, cacodilatul de sodiu, licoarea Fowler ce conține 1% anhidridă arsenioasă, acidul arsenios, stovarsolul, atoxilul.

Intoxicația cronică este consecința emanațiilor industriale, principalele surse fiind reprezentate de topitorii și de turnătoriile de metal.

Toxicologie. Toxicitatea compușilor arsenului este în funcție de valența acestora. Cei mai toxici sînt compușii trivalenți. Cei pentavalenți pot deveni la fel de activi ca și cei trivalenți, cînd sînt reduși în arseniți. Dozele letale sînt în funcție de compușii arsenului (tab. 29).

Tabelul 29

Dozele letale ale arsenului, exprimate în grame (după E. G. C. Clarke și Myra L Clarke

Specia	Arsenit de sodiu	Trioxid de arsen
Cal	1—3	10—45
Vacă	1—4	15—45
Oaie și capră	0,2—0,5	3—10
Porc	0,05—0,1	0,5—1
Cîine	0,05—0,15	0,1—1,5
Păsări	0,01—0,1	0,05—0,3

Odată absorbit, arsenicul se comportă ca toxic celular și vascular, acționînd cu precădere la nivelul capilarelor. Întrînd în acțiune cu grupările tiol (SH^-) din celule, arsenul inhibă sistemele enzimatice, esențiale în metabolismul celular, enzime care conțin grupările (SH^-) ; una din cele mai importante enzime cu grupările de SH^- blocate este piruvatoxidaza.

Din arsenul absorbit, o mare parte este reținut în ficat și rinichi. Cu o întîrziere de 10—15 zile, arsenicul se depozitează și în oase sau fanere, restul eliminîndu-se prin urină, într-un ritm lent.

Așa-numita „obișnuință" a organismului la arsen nu mai rezistă criticilor, deoarece nu este vorba despre creșterea toleranței la acest metaloid, cît de diminuare treptată a absorbției intestinale sau, cu alte cuvinte, de impermeabilizarea mucoasei intestinale, cu eliminarea arsenicului aproape integrală prin fecale. Dacă se administrează subcutanat animalului considerat obișnuit, aceeași cantitate pe cale parenterală, el moare intoxicat.

Modificările anatomopatologice. În intoxicațiile supraacute se reduc la tumefieri hemoragice la nivelul mucoasei gastrointestinale sau lipsesc complet. În formele acute se constată edem al pereților stomacului și intestinului, ulcere și chiar perforări la acest nivel. Degenerescența grasă a ficatului, rinichiului și miocardului are un caracter constant în intoxicația acută cu arsen ; icterul și dermatita completează tabloul clinic.

În intoxicația cronică se constată catar al mucoaselor, iar la nivelul stomacului și duodenului ulcere ; ficatul, rinichiul și miocardul vor prezenta leziuni asemănătoare cu cele din forma acută.

Simptomatologie. În intoxicația supraacută nu frapează, deoarece moartea este fulgerătoare. Forma acută se traduce prin colici, vomitări, salivație, sete vie, tremurături musculare, miastenie, diaree hemoragică cu sfacele de mucoasă, deshidratări rapide, colaps și moarte în cîteva ore, pînă la 48 ore.

În cazul cînd toxicul a pătruns transcutanat, se remarcă leziuni ale pielii de intensitate diferită, ajungîndu-se la veritabile necroze circumscrise.

Intoxicația cronică — industrială — se manifestă prin diminuarea apetitului, slăbire progresivă, parapareză, obnulitație, albuminurie, icter, hipogalaxie, pînă la agalaxie, infecunditate etc.

Diagnosticul. Diagnosticul intoxicației cu arsenic pe baza simptomatologiei comportă oarecare dificultate, îndeosebi, în forma supraacută și cronică, pentru confirmare fiind obligatoriu determinarea toxicului din conținutul digestiv, ficat, rinichi sau din furaje, prin diverse teste.

Precizarea diagnosticului intoxicației cu arsen se face în urma examenului chimic, executat prin metodele uzuale.

Diagnosticul diferențial. Se face cu intoxicațiile cu sare, cu ricin în cazul formei acute și cu fotodermatozele în forma cronică.

Prognosticul. Este grav atunci cînd nu se intervine imediat după ingerarea toxicului.

Profilaxia. Cuprinde măsuri care să excludă animalelor posibilitatea contactului nociv cu arsenicul.

Se va evita darea în consum a furajelor provenite din culturile tratate cu pesticide sau scoaterea prematură a animalelor pe pășunile care au suferit tratamente cu compuși ai arsenului. De asemenea, folosirea preparatelor farmaceutice pe bază de arsen se va face cu mult discernămînt, evitîndu-se supradozările și în general administrarea lor nerațională.

Cînd se aplică un tratament cu preparate care conțin arsen, să se aleagă calea de administrare cea mai convenabilă, pentru a diminua riscul. Așa, de pildă, cacodilatul de sodiu se va administra obligatoriu numai pe cale

Scanned with OKEN Scanner

parenterală și niciodată pe cale bucală, deoarece administrat „per os" se va transforma în oxid de cacodil, produs foarte toxic.

Tratamentul. Acesta urmărește debarasarea de urgență a stomacului de toxic, prin vomitive, spălarea stomacului și purgative saline în doză mare, asociate cu pansamente digestive, mucilagii pentru diminuarea acțiunii caustice, iritative a arsenicului.

Antidotul cu hidroxid de fier are eficacitate numai dacă este administrat imediat ; în primele 12 ore își găsește utilitate cu bune rezultate, hiposulfitul de sodiu, pe cale intravenoasă.

Cel mai eficace este D.M.P. sau B.A.L., administrat intramuscular în cantitate de 3 mg/kg corp, din 4 în 4 ore în primele 48 ore și din 12 în 12 ore în următoarele 10 zile.

Rehidratarea animalului se impune cu necesitate, administrîndu-se totodată glucoză și vitamina C în doze mari.

6.2.6. INTOXICAȚIA CU SELENIU

Intoxicația cu seleniu este recunoscută aproape pretutindeni ca o *intoxicație telurică,* legată de consumul plantelor dezvoltate pe soluri bogate în seleniu. Acesteia i s-a adăugat recent intoxicația de tip industrial, consecință a modernizării industriale, a dezvoltării industriilor de extragere și prelucrare a seleniului, industrii care poluează mediul înconjurător.

La noi în țară, studii ample asupra seleniului au fost efectuate de către P o l l E. (1968) și de S a l a n ț i u E. (1970).

Etiologie. Selenoza industrială, cum e și firesc, se întîlnește în preajma obiectivelor industriale ale căror emanații conțin seleniu. Intoxicația telurică se datorește consumului de plante ce cresc pe terenuri cu conținut ridicat sau foarte ridicat în seleniu. Cele mai sensibile la intoxicația naturală cu seleniu sînt porcinele, urmînd în ordine bovinele, ovinele, cabalinele și păsările.

În funcție de concentrația seleniului din sol, pe zone, în unele regiuni din țara noastră s-a stabilit o ierarhie a acestora. Zonele cu un conținut de seleniu sub 0,2 ppm sînt cotate zone de categoria I, cele cu conținut ce variază între 0,2—1 ppm, zone de categoria a II-a (considerate zone cu conținut mediu), cele cu conținut cuprins între 1—4 ppm, zone de categoria a III-a (apreciate ca zone cu conținut ridicat) și în fine zone de categoria a IV-a, care conțin seleniu peste 4 ppm (după E. S a l a n ț i u).

Așa-numitele plante selenifere — în funcție de capacitatea lor de a fixa seleniul — au fost grupate în trei categorii :

a) *Plante indicatoare de seleniu* sînt acelea care pentru a se dezvolta, au nevoie de seleniu, cumulîndu-l în valori între 1 000—15 000 ppm *(Astragalus, Stanleya, Oonopsis, Xilorrhiza).* Aceste plante care conțin cantități mari de seleniu hidrosolubil, consumate de animalele înfometate, produc sindromul de selenoză acută.

b) *Plante care acumulează facultativ* sînt acelea care se pot dezvolta și pe solurile lipsite de seleniu, dar atunci cînd îl conțin, îl absorb în cantități mari (*Aster, Atriplex, Nuttalli, Grindelia, Neptunia* etc.). Consumul acestor plante determină selenoza acută și cronică.

Scanned with OKEN Scanner

c) *Plantele care practic nu conţin seleniu* şi atunci cînd cresc pe soluri chiar cu concentraţii ridicate în seleniu nu absorb mai mult de 30 ppm. Consumul lor determină selenoza cronică.

Toxicologie. Seleniul pătrunde în organism atît pe cale bucală, cît şi pe cale respiratorie, prin inhalaţie.

Indiferent de calea de pătrundere, el ajunge repede în sistemul circulator şi este distribuit în ţesuturi. Distribuţia şi gradul de reţinere în organism este în funcţie de forma chimică a seleniului, doza ingerată, specie, individ etc., cele mai mari valori găsindu-se în ficat, rinichi şi splină. Seleniul depăşeşte de asemenea şi bariera placentară.

Principalele căi de eliminare ale seleniului sînt calea renală şi calea biliară. Se admite în ultimul timp şi eliminarea seleniului sub formă volatilă, prin aerul expirat. În cantităţi extrem de reduse, se elimină şi prin transpiraţie şi lapte.

Modul de acţiune. Seleniul şi compuşii lui, cînd depăşesc concentraţia normală, influenţează activitatea multor enzime sau sisteme enzimatice, avînd o acţiune inhibitoare asupra acestora.

În primul rînd, inhibă enzimele a căror activitate este dependentă de existenţa grupărilor sulfhidrilice (enzime glicolitice şi respiratorii) ; toxicitatea seleniului s-ar datora substituirii sulfului din proteine, inhibînd enzimele cu rol în respiraţia tisulară.

Metabolismul seleniului este interferat de sulf, arsenic şi cadmiu ; de asemenea de proteinele din raţie.

Antagonismul dintre seleniu şi sulfaţi este unanim recunoscut, de aici derivînd valoarea protectoare a sulfaţilor faţă de acţiunea toxică a compuşilor de seleniu ; dar sulfatul reduce cu precădere toxicitatea selenatului şi mai puţin sau deloc a selenitului sau a grîului selenifer (G a u t h e r şi B a u m a n — 1962 —, citaţi de E. P o l l). Cercetările au dovedit că sulfatul de sodiu este mai eficace, în comparaţie cu sulfatul de magneziu, sulfitul de sodiu sau tiosulfatul de sodiu, sulfatul de sodiu mărind şi accelerînd excreţia urinară a seleniului.

Toate formele de arsenic s-au dovedit a fi active, arsenitul de sodiu fiind forma cea mai activă asupra seleniului (L e v a n d e r şi colab., 1966, citaţi de E. P o l l).

Şi cadmiul, respectiv clorura de cadmiu, este activă asupra seleniului ; raţiile bogate în proteină, oferă o mai bună protecţie faţă de intoxicaţia cu seleniu.

Doza toxică. Concentraţia de 5 ppm din furaje este considerată toxică pentru animale. Seleniul exercită acţiune toxică şi în unele cazuri cînd concentraţia este de 1 ppm.

Pentru aprecierea toxicităţii seleniului, va trebui să se aibă în vedere forma chimică sub care se găseşte, mărimea dozei de seleniu, durata perioadei de consum a furajelor bogate în acest toxic, existenţa elementelor care-l interferează etc.

Modificările anatomopatologice. Leziunile în forma acută sînt : congestie, hemoragii şi descuamări ale epiteliului mucoasei gastrice şi intestinale, procese congestivo-hemoragice la nivelul pulmonului, endocardului şi ficatului şi frecvent degenerescenţe la nivelul parenchimului hepatic, cu insule de necroză, hemoragii renale şi leziuni ce corespund nefrozei sau nefritei, congestia splinei etc.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările anatomopatologice din selenoza cronică sînt în general aceleași ca și în intoxicația acută ; în plus, se constată procesul de fibrozare a ficatului și splinei. Ficatul are aspect cirotic, iar ascita este prezentă în toate asemenea cazuri.

Simptomatologie. Intoxicația acută cu seleniu se manifestă prin suprimarea apetitului, diaree spumoasă, închisă la culoare, colici, mucoase pale sau cianotice, tahisfigmie, respirație dispneică, poliurie, mers vaccilant, depresiune gravă corticală și moarte prin asfixie.

Selenoza cronică debutează printr-o simptomatologie asemănătoare, dar inițial simptomele sînt discrete, iar tabloul clinic mai limitat, pentru ca în timp simptomele să fie bine exprimate, iar tabloul clinic îmbogățit.

Ca simptome mai caracteristice la rumegătoare, porcine și cabaline trebuiesc reținute : căderea părului sau a lînei, leziuni grave la nivelul ongloanelor, deformări ale cutiei cornoase, adesea chiar detașarea acesteia la cabaline, șchiopături, anemie, diminuarea acuității vizuale, pînă la orbire.

La păsări scade procentul de ecloziune, iar embrionii puțin viabili, prezintă malformații.

Diagnosticul. Se precizează pe baza anchetei toxicologice și a simptomelor descrise ; dacă intoxicația apare pe un teren recunoscut ca bogat în seleniu și unde au mai fost diagnosticate selenoze, prin analogie cu acestea se va suspiciona intoxicația cu seleniu.

Diagnosticul diferențial se va face față de intoxicația cu arsen, plumb, hipovitaminoza A, afecțiunile podale, față de hipocuproze, osteomalacie etc.

Profilaxia. Profilactic în zonele în care cresc plantele selenifere, adăugarea sulfatului de sodiu în rație diminuează toxicitatea seleniului și ameliorează selenoza cronică. Se recomandă de asemenea, administrarea rațiilor bogate în proteine.

Tratament. În forma subacută — și nu prea avansată, Stöber recurge la administrarea orală de apă caldă la 40 °C asociată cu bromură de neostigmină 60 mg în ziua I, 40 mg în ziua a II-a și 60 mg în ziua a III-a.

În selenozele cronice, o eficacitate deosebită dovedesc compușii arseniului, arsenitul de sodiu fiind forma cea mai activă asupra seleniului. Acidul arsanilic, considerat relativ netoxic, se administrează în furaje în proporție de 50—100 ppm (Underwood — 1960, citat de Ghergariu).

6.2.7. INTOXICAȚIA CU ZINC

Această intoxicație a încetat să mai fie neglijată azi, cînd a crescut numărul întreprinderilor industriale care prelucrează acest minereu și cînd pericolul poluării cu zinc a devenit o realitate.

De multe ori, datorită unor surse comune, de zinc și de plumb în același timp, intoxicația va avea o exprimare complexă.

Etiologie. Recunoscut ca oligoelement esențial în anumite împrejurări, zincul se comportă ca toxic, îndeosebi atunci cînd emanațiile industriale

Scanned with OKEN Scanner

provenite de la turnătorii, de la fabricile care prelucrează acest element mineral, conţin zinc în cantităţi apreciabile.

Intoxicaţia cu zinc se semnalează îndeosebi la animalele care pasc pe păşuni situate în apropierea unităţilor industriale ce poluează mediul înconjurător cu compuşii acestui metal (oxid de zinc, silicat de zinc etc.), sau la cele care consumă furaje preparate şi păstrate în vase zincate sau transportate în containere zincate. De asemenea, intoxicaţiile cu zinc se pot datora folosirii în mod abuziv a oxidului de zinc în alimentaţie, cu scopul creşterii randamentului acesteia.

Toxicologie. Zincul pătrunde în organism cu precădere prin ingestie, dar şi pe cale respiratorie, prin inhalarea oxidului de zinc.

Din cantitatea pătrunsă prin ingestie, la nivelul stomacului şi intestinului se absoarbe aproximativ 10—20 %.

Zincul se depune în organele parenchimatoase (ficat, rinichi, pancreas), glande suprarenale, hipofiză, în muşchi şi oase ; trebuie subliniată prezenţa intracelulară a zincului şi existenţa unor enzime ce conţin acest element.

Principala enzimă care conţine zinc este anhidraza carbonică (carbonhidraza), prezentă în sînge, rinichi, mucoasa gastrică şi ficat.

Sîngele constituie sursa cea mai bogată în această enzimă, care este, dealtfel, răspîndită în toate ţesuturile, participînd la reglarea metabolismului mineral.

Modul de acţiune al zincului în cazul intoxicaţiilor este insuficient studiat. La nivelul stomacului şi intestinului, acţionează ca iritant al mucoasei, producînd leziuni congestivo-hemoragice. Interferînd fierul şi cuprul, se va constata o anemie de grade diferite, corespunzător cu gradul de spoliere a ficatului de rezervele în aceste două oligoelemente (Fe, Cu).

Doza toxică variază între limite foarte largi, în funcţie de compusul zincului în cauză, de specie, de individ şi mai ales de vîrstă şi de absenţa sau prezenţa în furaje a antagoniştilor acestui oligoelement (calciu, cadmiu etc.) sau de prezenţa simultană a altor clemente (Pb).

Administrarea timp de 3—4 zile a cantităţii de 75 g ZnO zilnic, reproduce intoxicaţia, în timp ce administrîndu-se zilnic $ZnCl_2$ în cantitate de 527 g timp de o lună, la bovine, nu apar tulburări (S t ö b e r).

Modificările anatomopatologice. Acestea diferă în funcţie de calea de pătrundere a toxicului. Cînd toxicul a pătruns pe cale bucală se produc leziuni congestivo-hemoragice la nivelul stomacului şi intestinului, la nivelul rinichiului, leziuni de degenerescenţă hepatică, icter ; în cazul intoxicaţiei cronice ca urmare a proceselor iritative prelungite are loc îngroşarea pereţilor compartimentelor gastrice.

Dacă toxicul a pătruns pe cale respiratorie, se produce emfizem pulmonar interstiţial, complicat cu emfizemul subcutanat.

Simptomatologie. Se distinge o formă acută şi una cronică. Forma acută se manifestă prin vomitări susţinute, colici, diaree, insuficienţă cardio-circulatorie acută.

În intoxicaţia cronică, tineretul nu mai înregistrează sporul în greutate, prezintă anemie, deformări articulare, rigiditate în mers ca urmare a lipsei de mobilitate a coloanei vertebrale, şchiopături, poziţie decubitală prelungită etc.

Scanned with OKEN Scanner

Intoxicația cronică la porc se traduce prin diminuarea apetitului, a sporului de creștere, anemie, dispepsie continuată cu gastrită sau gastro-enterită, deplasare greoaie.

Intoxicația respiratorie cu zinc, consecința inhalării de vapori ce conțin oxid de zinc, se manifestă la bovine prin hipertermie, tahicardie, tahipnee, respirație dispneică, subresotantă, emfizem pulmonar și subcutanat.

Diagnostic. Intoxicația cu zinc se diagnostică cu mare dificultate; numai o anchetă toxicologică atentă și complexă ne poate furniza elemente prețioase care să incrimineze responsabilitatea acestui metal în producerea bolii, confirmată de determinările zincului din ficat, sînge, din fînul consumat la grajd sau pe pășune.

Profilaxia. Presupune investigații legate de posibilitatea poluării pășunilor sau terenurilor cu culturi pentru animale. Cînd există dubii se recoltează probe care se trimit spre analiză laboratorului de profil.

Tratamentul curativ. În formele acute se recomandă folosirea expresă a antidotului cu hidrat feric; se administrează de asemenea, mucilagii, apă albuminată, cărbune activat, asociate cu purgative.

În formele cronice, avîndu-se în vedere că adesea sursele poluante conțin simultan și plumb se va aplica tratamentul specific și acestui toxic.

6.3. POLUAREA RADIOACTIVĂ A MEDIULUI AMBIANT. TULBURĂRI PRODUSE DE SUBSTANȚELE RADIOACTIVE LA ANIMALE

Pericolul poluării radioactive a mediului ambiant capătă proporții, datorită faptului că sursele poluante, emițătoare de radiații ionizante, se înmulțesc în ritm deosebit. Într-adevăr, în momentul de față nu există sferă de activitate în care să nu se folosească surse radioactive. Folosirea radioizotopilor se extinde în industrie, în agricultură, în biologie, în medicină, iar cercetarea științifică modernă nu poate fi concepută fără utilizarea surselor radioactive.

Pînă nu demult era cunoscută o singură posibilitate de iradiere — cea naturală; recent i s-a adăugat și a luat dimensiuni imprevizibile *iradierea artificială.*

Radioactivitatea naturală. Presupune existența unor surse naturale de radiații ionizante, surse care se pot împărți în două sau mai multe grupe: surse de radiații ionizante de origine cosmică și surse de radiații ionizante de origine terestră (S c h m i e r și colab. 1971, citați de Z a m f i r).

Radiația cosmică. Include radiațiile de origine galactică, solară și radiațiile emise de centurile Van Allen, reprezentate de două zone ce conțin electroni și protoni și care înconjură pămîntul, formînd două centuri de radiație: prima centură cu o rază de 3 200 km de la ecuatorul magnetic și a doua centură cu o rază de 16 000 km.

Radiația terestră însumează radiațiile emise de substanțe radioactive naturale aflate în scoarța pămîntului. Printre principalele elemente radioactive conținute de scoarță se numără: actiniu, radiu, poloniu, potasiu-40, carbon-14, tritiu.

Radioactivitatea artificială. La realizarea poluării radioactive a mediului înconjurător concură experimentarea armelor atomice, dezvoltarea in-

dustriei nucleare și larga utilizare a surselor radioactive în cele mai variate domenii de activitate (industrie, agricultură, medicină, cercetare științifică).

Experiențele cu armele atomice. În urma experiențelor cu armele atomice, a exploziilor nucleare, rezultă elemente radioactive capabile să polueze consistent mediul înconjurător.

Așa-numitul „fallout-ul radioactiv" (averse radioactive) revine pe pămînt după împrăștiere în atmosferă de o explozie atomică. Radiațiile emise pun în primejdie viața și sănătatea oamenilor și animalelor expuse direct, fiind însă periculoase și pentru descendenți, deoarece influențează genele. Acționează asupra organismului pe mai multe căi : iradiație directă, locală, de scurtă durată după ce explozia nucleară s-a produs ; iradierea gamma externă datorită elementelor radioactive depuse pe sol ; iradierea internă produsă de elementele radioactive din „fallout" care au ajuns în organism prin inhalare, prin ingestie cu apa de băut sau cu alimentele.

Printre principalele elemente radioactive depuse pe sol, se numără : stronțiul-90 (^{90}Sr), cesiul-137 (^{137}Cs) și iodul-131 (^{131}I).

Stronțiul-90 emite radiații beta, cu un timp de înjumătățire fizic $T_2 = 29$ ani. ^{90}Sr ajunge în sol prin depunerea directă sau ajunge în plante prin depunerea acestuia pe părțile externe și absorbția lui la acest nivel sau prin subtilizarea lui din sol. Stronțiul-90 se acumulează într-o concentrație mai mare în părțile mai mineralizate ale plantei (tulpină, frunze) și în mai mică măsură în fructe.

În urma consumului de către animale a plantelor și furajelor în general care conțin stronțiu-90, acesta se va depozita într-o cantitate însemnată în oase, iradiind măduva osoasă ; cele mai importante procese care se instalează în urma iradierii scheletului sînt formarea tumorilor osoase și apariția leucemiilor.

Cesiul-137 contaminează plantele de aceeași manieră cu stronțiul-90, fie direct, fie prin absorbția din sol.

Contaminarea mediului ambiant prin industria nucleară. La contaminarea mediului ambiant, pe lîngă sursele reprezentate de „fallout-ul" din exploziile nucleare, contribuie noile surse de poluare rezultate din folosirea din ce în ce mai largă a radiațiilor ionizante, a elementelor radioactive și mai ales a energiei nucleare.

Astăzi, în toată lumea a luat și va lua amploare în continuare, crearea de noi centrale electro-nucleare care să producă energie electrică la parametrii cei mai înalți posibili.

Dacă în anul 1970 în întreaga lume energia electrică furnizată de reactorii nucleari nu depășeau 20 GeV ($GeV = 1.10^9$ V), pînă în anul 2000 energia electrică furnizată de reactorii nucleari va depăși 2 000 Ge.V.

Producerea energiei electrice prin fisiune nucleară este acompaniată de producerea unor cantități extrem de mari de elemente radioactive, unele cu acțiune foarte nocivă asupra organismului uman și animal.

Dar poluarea radioactivă nu se realizează numai pe seama acestor centrale de energie nucleară, ci toate operațiile începînd cu extracția minereurilor radioactive, prelucrarea acestora și sfîrșind cu fabricarea combustibilului nuclear și retratarea combustibilului uzat în uzine speciale, contribuie la intensificarea procesului de poluare.

Scanned with OKEN Scanner

Centralele de energie nucleară, uzinele de retratare a combustibilului nuclear uzat, contaminează mediul înconjurător pe mai multe căi : eliminarea deşeurilor radioactive gazoase şi lichide ; scăpările de elemente radioactive prin centura de protecţie a reactorului ; eliminări accidentale de elemente radioactive.

Pe aceste căi se poluează deci aerul şi apa.

Deversarea deşeurilor radioactive lichide în ape naturale de suprafaţă, va determina poluarea radioactivă a acestora.

În circuitul acvatic pătrund şi deşeurile radioactive provenite din utilizarea izotopilor radioactivi în cele mai variate domenii de activitate.

Cu toate măsurile severe de protecţie luate, o parte din radioactivitate poate să contamineze radioactiv surse de apă, mărind riscul poluării organismelor ce consumă această apă.

Tulburări produse de substanţele radioactive la animale (boala de iradiaţie). Nenumăratele surse radioactive — naturale sau artificiale — emit radiaţii corpusculare (α, β) şi radiaţii electromagnetice (γ — cele mai penetrante), care acţionează asupra organismului uman sau animal.

Iradierea poate fi externă, aceste radiaţii acţionînd direct asupra organismelor aflate în raza lor de acţiune sau poate fi internă, produsă de elementele radioactive încorporate de animale prin inhalare sau prin ingestia apei şi furajelor.

Odată pătrunşi în organism, izotopii radioactivi sînt distribuiţi prin circulaţie la toate nivelurile, fiind reţinuţi cu precădere de „organele critice“ care îi acumulează ; tiroida reţine Iodul-131, 132 şi 133, scheletul reţine Borul-110 şi 140, Fosforul-32, Plutoniu-239, Uraniu-238, muşchii reţin Cesiu-137 şi 138, ficatul reţine Cobalt-60.

Efectele radiaţiilor ionizante asupra organismului pot fi încadrate în două tipuri şi anume : efecte somatice, care se produc la scurte intervale de la iradiere la organismele expuse direct ; efecte genetice, manifestate la descendenţi prin malformaţii congenitale, monstruozităţi etc.

Efectele enunţate depind de cantitatea şi de tipul razelor (cele mai nocive fiind razele gamma), de gradul de evoluţie al ţesuturilor (cele mai sensibile fiind organele hematopoetice, gonadele, ochiul, intestinul, pielea, glandele endocrine), de timpul de expunere la acţiunea radiaţiilor ionizante, de timpul de înjumătăţire a elementelor radioactive etc.

Activitatea radiantă se calculează pe baza numărului de dezintegrări atomice pe secundă şi se exprimă în unităţi şi subunităţi Curie : C (Curie = $=3{,}7\times10^{10}$ dezintegrări/s) ; mC (milicurie $=3{,}7\times10^{7}$) ; uC (microcurie = $=3{,}7\times10^{4}$) şi pC (picocurie $=3{,}7\times10^{2}$).

Activitatea radiaţiilor ionizante este în funcţie de doză pe mililitru sau gram de sursă şi poartă denumirea de „activitate specifică“, care se notează cu A_1 (relativ inofensiv), A_2, A_3 şi A_4 ; aceasta din urmă este peste 10^{-1} C/ml sau g şi indică pericolul maxim.

Activitatea radiantă se exprimă şi în R sau r (unităţi Röntgen), care echivalează cu energia de absorbţie de 39 ergi/g.

Modificările anatomopatologice. La scurt interval de la iradiere, leziunile se decelează cu dificultate, pentru ca la cîteva zile sau săptămîni după iradiere cu doze unice mari, să fie bine exprimate, apărînd leziuni hemoragice în toate ţesuturile şi organele, degenerarea ficatului, a rinichiului, splenomegalie, leziuni datorită unor infecţii microbiene secundare (sto-

Scanned with OKEN Scanner

matite, faringite, enterite), proliferări neoplazice în țesuturile hematopoetice, glande endocrine.

Simptomatologie. În forma acută, instalată în urma iradierii cu doze moderate și repetate sau doze unice mari, se remarcă o perioadă de șoc, care durează 1—2 zile și se traduce prin anorexie, vomitări, febră, diaree, edeme pulmonare și o tulburare accentuată a hematopoezei.

După perioada de șoc urmează o perioadă de remisiune care durează 1—2 săptămîni și se traduce prin leziuni congestivohemoragice, edeme subcutanate, leucopenie, trombocitopenie, hipoproteinemie și prin astenie accentuată ; survine apoi o înrăutățire, o agravare a fenomenelor, care corespunde fazei de toxiemie, tradusă prin sindrom hemoragipar, infecții secundare pulmonare, intestinale, gangrena pielii, avorturi — animalul putînd muri în cîteva săptămîni.

În cazurile unei iradieri masive, animalul poate muri în cîteva ore sau zile, cu manifestări nervoase grave.

În intoxicația subacută sau cronică, manifestările mai pronunțate se observă din partea tractusului gastrointestinal și a sistemului hematopoetic (inhibiția hematopoezei), la care se adaugă simptomele și din partea altor aparate, organe sau sisteme.

Animalele prezintă anorexie, constipație sau diaree, anemie aplastică gravă, reticulocitoză, leucopenie, edeme cutanate, hipercheratoză, prurit, alopecie, cataractă, osteoporoză, oligo-anurie, anurie și semnele anuriei.

Diagnosticul. Se precizează pe baza simptomelor descrise, a modificărilor grave hematologice, pe baza analizei condițiilor în care s-au produs aceste tulburări și pe baza detectării radioactivității plantelor, apei, solului și a produselor de origine animală.

Pentru aceasta se fac autoradiografii sau se citește radioactivitatea organelor sau țesuturilor la contoare de scintilație, radioactivitatea fiind exprimată în impulsuri pe minut, pe gram (p/m/g) sau dacă se cercetează un lichid se va exprima în impulsuri pe minut, pe mililitru (p/m/ml) ; se utilizează de asemenea, dozimetrele.

Profilaxia. Cînd se face avertizare de pericolul iminent al poluării radioactive, animalele se vor introduce de urgență în adăposturi, de unde vor fi scoase numai în urma unor indicații autorizate, după ce în prealabil s-au luat măsuri speciale.

Se va cerceta radioactivitatea tuturor furajelor, eliminîndu-se fără rezerve furajele contaminate, care depășesc radioactivitatea admisă.

Se vor controla dozimetric toate sursele de apă și, în cazul că sînt contaminate, puțurile și izvoarele se vor goli complet, scoțîndu-se și un strat de pămînt, după care se vor controla din nou dozimetric.

Furajele și apa contaminate, se vor introduce dacă este posibil, la mari adîncimi în pămînt.

Tratamentul. Acesta urmărește în prima urgență, scoaterea animalelor din zona contaminată, spălarea cu apă bicarbonatată sau slab sărată și asigurarea furajelor de cea mai bună calitate, bogate în proteină, metionină, cisteină, fosfați de calciu.

Se va aplica de asemenea proteinoterapia, granuloterapia și chiar abcesul de fixație ; se va trata diateza hemoragipară, insuficiența renală, hepatică etc.

Scanned with OKEN Scanner

Cap. 7. INTOXICAȚII CU TOXINE DE ORIGINE ANIMALĂ

Comparativ cu intoxicațiile din celelalte categorii, îmbolnăvirile prin toxine animale ocupă un loc relativ puțin însemnat. Ele se pot totuși întîlni, provocate fiind în special de himenoptere și de reptile.

Veninul himenopterelor este un lichid limpede, incolor, acid, solubil în apă, fiind distrus de oxidanți și de fermenții digestivi. El are o acțiune hemoragipară, atît prin creșterea permeabilității capilare, cît și prin inhibiția tromboplastinei ; dispune și de o acțiune neurotoxică, cu repercusiuni asupra peristaltismului intestinal, a tensiunii arteriale și a ritmului respirator. S-ar părea că, parțial cel puțin, efectele toxice ale veninului de himenoptere se datorează histaminei. Cel mai frecvent acționează veninul de albine, de viespi, de bondari, mai rar de muscă columbacă.

Simptomatologie. Simptomele constau în neliniște, tumefacție și durere locală, putîndu-se produce plăci urticariforme. Pulsul este slab, intermitent, conjunctivele apar congestionate, respirația accelerată. În cazuri grave se constată paralizii. Înțepăturile la nivelul cavității bucale și al căilor respiratorii anterioare pot duce la moarte prin asfixie, datorită edemului glotic care ia naștere.

Tratamentul local. Acesta se va efectua cu acid fenic diluat, apa lui Javel, oțet, permanganat de potasiu în soluție diluată. La nevoie se practică traheotomia. Este absolut necesar să se administreze antihistaminicele, corticosteroizii, ca și analepticele cunoscute : cofeina, adrenalina etc.

Veninul reptilelor este periculos la animale datorită mușcăturilor de șarpe, mai ales. La noi în țară sînt periculoase viperele.

Veninul de șarpe, constituit din substanțe protidice, avînd proprietăți antigenice este compus din mai multe fracțiuni cu efecte diferite : a) *neurotoxinele,* reprezentate printr-o substanță curarizantă și una hipotensivă (ultima provocînd și disociație atrioventriculară) ; b) *hemotoxinele* dintre care una hemolizantă, alta coagulantă, altele care alterează pereții capilari (hemoraginele) și în sfîrșit, proteazele și citolizinele, care distrug țesuturile.

Simptomatologie. Aceasta se exprimă prin edem anginoneurotic la locul de inoculare, cu tendință de invadare, la cîteva ore apar tulburările generale — hipotensiunea arterială, puls filiform, hemoglobinemie ; spasme, trismus, dispnee. În timp ce la început intervine hipertermia, la sfîrșit se constată hipotermia. Dacă veninul a pătruns direct intravascular, moartea este instantanee prin coagularea sîngelui și embolie.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament. Dacă este precoce mai ales, acesta constă în seroterapia cu ser antivenin, pe cale subcutanată, intramusculară sau în cazuri grave, intravenoasă. Este bine să se injecteze o cantitate de ser în jurul mușcăturii, iar pentru a grăbi difuziunea acestuia, se vor asocia corticoizii. Simptomatic, se recomandă toaleta plăgii cu apa lui Javel 10‰, permanganat de potasiu 1 % ; se vor face injecții locale cu acid ascorbic, care are acțiune neutralizantă față de venin. Se poate așeza garou deasupra mușcăturii, ținînd însă cont de pericolul gangrenei.

Alte animale capabile să determine intoxicații prin veninuri sînt păianjenii, scorpionii sau unii batracieni, marea lor majoritate trăind însă în regiunile exotice.

Scanned with OKEN Scanner

Cap. 8. MICOTOXICOZELE

8.1. NOȚIUNI GENERALE

Deși încă din antichitate sînt cunoscute îmbolnăviri la om și animale ca urmare a consumului unor alimente, respectiv furaje mucegăite totuși numai relativ recent, mai exact din anii 1960, odată cu descoperirea aflatoxinei, s-au conturat termenii și înțelesul de micotoxină și micotoxicoză. Din acel an, cercetările și descoperirile în domeniul micotoxicozelor s-au amplificat, așa încît, în prezent se cunosc numeroase (dar nu toate) micotoxine și micotoxicoze la om și animale. Importanța lor a crescut și mai mult de cînd s-a demonstrat că unele micotoxine (aflatoxina, sterigmatocistina, acidul penicilic și altele) sînt cancerigene.

„Micotoxina" este un metabolit produs din miceții dezvoltați pe un substrat, capabil să producă îmbolnăvirea consumatorilor substratului respectiv, fie ei oameni, animale, plante sau microbi. Aceste toxine pot fi conținute în spori sau în tal sau pot fi secretate în substratul nutritiv.

Nu trebuie înțeles că toți metaboliții miceților sînt dăunători, cel puțin în anumite concentrații. În definitiv și antibioticele sînt tot micotoxine ; chiar unele micotoxine cunoscute că produc îmbolnăviri grave la animale, cum ar fi aflatoxinele în cantități mici pot avea un efect de stimulare a sporului de creștere.

În schimb, în ultimii ani s-au purificat numeroase substanțe toxice produse în cursul mucegăirii substraturilor alimentare și care pot rămîne periculoase chiar și după dispariția, din diverse motive, a mucegaiurilor care le-au produs (exemplu trichotecenii).

Denumirile atribuite micotoxinelor sînt foarte diferite ; uneori ele cuprind o parte din numele mucegaiului major care le produce urmat de sufixul „-toxină" : de exemplu denumirea de *aflatoxină*, provine de la *Aspergillus flavus*. Alteori, denumirea nu depinde de micetul care o produce : bunăoară, *slaframina* este produsă de *Rhizoctonia legumicola*.

Indiferent de nomenclatură, este important de reținut că o anumită micotoxină nu este produsă întotdeauna de un singur micet ; astfel, aflatoxina este produsă și de mucegaiuri din genul *Penicillium*. Pe de altă parte există miceți care produc mai multe micotoxine, ba chiar și alcaloizi ; secara cornută *(Claviceps purpurea)* conține nu mai puțin de 10 grupe de substanțe cu peste 100 de compuși (Van Rensburg și Altenkirk, 1974).

Desigur nu toate micotoxinele sînt la fel de dăunătoare. Ceea ce este însă bine cunoscut și trebuie subliniat este că asocierea pe substraturile alimentare a mai multor miceți toxinogeni, produce îmbolnăviri mai grave decît administrarea micotoxinelor respective purificate, administrate separat sau chiar asociate.

Scanned with OKEN Scanner

Îmbolnăvirile provocate datorită consumului de micotoxine poartă denumirea generică de micotoxicoze ; această denumire este adaptată, de regulă, micotoxinei respective : aflatoxicoză, ochratoxicoză etc. Alteori, micotoxicoza poartă numele modificării morfopatologice pe care o produce : de exemplu, leucoencefalomalacia, este provocată uneori și de toxina lui *Fusarium moniliforme*.

Este important să nu se facă confuzie între *micotoxicoze* și *micoze* ; acestea din urmă sînt îmbolnăviri produse de dezvoltarea miceților în diferite organe (de exemplu aspergiloza pulmonară) și nu sînt consecința efectelor toxice ale metaboliților micotici ca în cazul micotoxicozelor.

În condiții de teren, manifestările îmbolnăvirilor produse de consumul furajelor mucegăite reprezintă adesea expresia combinată a consecințelor ingestiei mai multor toxine. De aceea, este important să se țină cont de caracteristicile generale comune episoadelor de micotoxicoze : *micotoxicozele nu sînt transmisibile ; tratamentul cu droguri sau antibiotice este ineficace sau puțin eficace ; episoadele sînt adesea sezoniere ; micotoxicozele sînt adesea asociate cu un furaj specific ; controlul furajului respectiv relevă de cele mai multe ori semnele mucegăirii.*

Rezultă, mai ales din ultimele două caracteristici, însemnătatea controlului furajului pentru diagnosticul micotoxicozelor, control care implică nu numai precizarea miceților prezenți, dar și a metaboliților fungali în cauză.

8.1.1. FACTORII RĂSPUNZĂTORI DE DEZVOLTAREA MICEȚILOR ȘI PRODUCEREA DE MICOTOXINE

Probabil cel mai important factor de mediu care condiționează creșterea miceților este umiditatea (atît cea a substratului cît și cea relativă) ; alături de ea mai intervin temperatura, aerația, substratul și alte elemente.

Umiditatea. În funcție de necesitățile miceților în privința umidității, Christensen (1964) grupează miceții care atacă grăunțele în trei categorii : miceții de cîmp, de depozit și ai alterării avansate.

Miceții de cîmp invadează grăunțele în dezvoltare sau mature cît timp se află încă pe plante. Invazia se produce pe grăunțe cu o umiditate de 22—25%. Genurile majore din acest grup sînt : *Alternaria, Helminthosporium, Fusarium* și *Cladosporium*. *Claviceps*, care de asemenea se dezvoltă la cîmp, reprezintă o relație gazdă-parazit oarecum particulară.

Miceții de depozit se întîlnesc în sau pe grăunțe, în condiții de umiditate întrunite de regulă la boabele depozitate, respectiv de 13—18%. Sînt reprezentate în principal de *Aspergillus* și *Penicillium*. La o umiditate între 13—15% predomină *A. glaucus*, iar peste 15% umiditate se dezvoltă *A. flavius, A. ochraceus* și *A. versicolor*, toți cu mare putere toxinogenă. *A. flavus* nu invadează grăunțele sub 17,5% umiditate.

Miceții alterării avansate pretind de regulă aceeași umiditate ca și cei de cîmp. Se pare că micetul predominant al alterării avansate este *Fusarium graminearum*.

Scanned with OKEN Scanner

Există desigur miceți care se dezvoltă și pe alte părți ale plantelor decît semințele și care produc micotoxine redutabile ; astfel, *Pithomyces chartarum* invadează resturi de plante la pășune, producînd *sporidesminele*, micotoxine hepatotoxice, responsabile de *eczema facială ; Fusarium tricinctum* afectează păiușul-de-livezi *(Festuca arundinacea)* producînd o micotoxină, *butenolidul* sau BT, care provoacă la bovine gangrena extremităților.

Temperatura. În general miceții cresc ușor între temperatura 20—30 °C ; totuși, limitele absolute de temperatură la care se dezvoltă pot varia între valori foarte largi, mergînd de la subpunctul de îngheț la +60 °C. Dar temperatura influențează și tipul de micotoxine elaborat de miceți. De exemplu, producția maximă a anumitor toxine a fusariilor, are loc în jur de 4—5 °C, în timp ce peniciliile produc cea mai mare cantitate de acid penicilic între 1 și 10 °C, iar producția maximă de aflatoxină are loc la 24—25 °C.

Aerația. Miceții sînt aerobi, iar necesitățile lor de oxigen sînt extrem de diferite. Mediul gazos exercită o influență asupra reacțiilor lor fiziologice, deci și asupra sintezei de metaboliți (D e t r o y și col., 1971). De exemplu, reducerea concentrației de oxigen de la 5% la 1% inhibă creșterea lui *A. flavus* și producerea de aflatoxină. Tasarea incorectă în silozuri creează condiții de aerobioză, fapt care permite, printre altele, invazia micotică a substratului.

Substratul. În determinarea tipului sau tipurilor de miceți care se dezvoltă este implicat și substratul nutritiv. Miceții pot fi paraziți sau saprofiți, avînd cerințe foarte diferite cu privire la necesitățile nutritive. Un mare număr de grăunțe, turte oleaginoase, fibroase, furaje combinate, furaje neprelucrate, nutrețuri însilozate incorect, precum și diferite medii de laborator constituie substratul pentru dezvoltarea miceților și producerea de micotoxine. Modificările fizice ale substratului, cum ar fi traumatizările grăunțelor, îl predispun la invadare de către miceți. În acest sens, *A. flavus* se dezvoltă bine pe semințe de arahide traumatizate, ciupercile din *G. Fusarium* pe boabele de porumb.

Capacitatea genetică. Un factor de mare însemnătate implicat în determinarea dezvoltării miceților îl reprezintă capacitatea genetică a acestora. Într-adevăr, dintre miile de specii fungale numai unele cresc pe produsele agricole, iar din acestea numai o parte relativ redusă produc micotoxine.

Înainte ca furajele (substratul) să fie infectat cu miceți este firește necesar să existe o *inoculare primară*. Sporii de mucegaiuri sînt în general abundenți în sol, în aer și în apă ; totuși, variațiile factorilor de mediu determină care anume organisme specifice se vor dezvolta în condițiile unei inoculări heterogene.

Coroborarea datelor cunoscute despre miceții toxinogeni și micotoxine are menirea de a îngădui *diagnosticul de micotoxicoză* și de a contura *măsurile profilactice* și eventual cele *curative*, care se impun în vederea protejării efectivelor de animale și mai ales a consumatorului produselor de origine animală — omul.

Scanned with OKEN Scanner

8.1.2. DIAGNOSTICUL DE MICOTOXICOZĂ

Acesta este destul de dificil de precizat atîta vreme cît nu există suficiente criterii obiective permiţînd recunoaşterea intoxicaţiilor acute sau cronice. Pentru a diagnostica o micotoxicoză este nevoie să se detecteze concentraţii apreciabile dintr-o anumită toxină în furaje sau în extractele de furaje, să existe manifestări clinice şi modificări morfopatologice tipice şi, dacă este posibil, să se pună în evidenţă prezenţa reziduurilor. Izolarea unui micet toxinogen într-un furaj nu este o dovadă suficientă pentru a susţine diagnosticul de micotoxicoză. Aceşti miceţi sînt relativ ubicvitari ; numai anumite tulpini sînt toxinogene. Toxicitatea trebuie adesea verificată experimental pe animale de laborator (P i e r, 1973). După I s t r a t e (1976) diagnosticul complet al micotoxicozelor trebuie să se bizuie pe coroborarea rezultatelor anchetei epizootologice cu examenul clinic, morfopatologic, micotoxicologic şi chimic.

Din cele expuse reiese că fixarea diagnosticului de micotoxicoză este dependentă de corelarea între mai multe elemente, care luate separat pot duce la erori.

8.1.3. MĂSURILE PROFILACTICE ŞI CURATIVE ÎN CAZ DE MICOTOXICOZE

Deoarece este evident că îmbolnăvirile animalelor (şi omului) de micotoxicoze se produce ca urmare a consumului de substraturi pe care s-au dezvoltat miceţi toxinogeni, atenţia cea mai mare trebuie acordată preîntîmpinării mucegăirii furajelor şi alimentelor (M i t r o i u, 1976). Aceasta cu atît mai mult cu cît un tratament curativ eficace în micotoxicoze nu este cunoscut. Este adevărat că se recomandă aplicarea măsurilor terapeutice menţionate în partea de Toxicologie generală, dar un tratament specific propriu-zis în micotoxicoze nu este descris pînă acum (M o r e a u, 1974). O complicaţie în plus este constituită de faptul că micotoxinele nu dispun nici de proprietăţi imunogenetice. S-a sugerat utilizarea transfuziilor şi chiar a exsanghinotransfuziilor : corticoterapia pare să dea rezultate încurajatoare în unele micotoxicoze, iar vitaminoterapia trebuie să însoţească celelalte măsuri curative. Pe lîngă slaba eficienţă a măsurilor curative, ele împovărează medicul veterinar, care trebuie să le aplice concomitent pe un număr mare de animale, ceea ce este extrem de dificil. Pe de altă parte, medicamentele respective sînt costisitoare şi constituie şi ele o pierdere economică deloc neglijabilă.

Ca atare, efortul producătorilor de furaje, în primul rînd, trebuie să se îndrepte spre ameliorarea tehnologiei de recoltare, depozitare, conservare şi preparare a nutreţurilor, în sensul reducerii la minimum a condiţiilor favorabile invaziei micotice, între care un rol deosebit îi revine umidităţii. O limitare a gradului de umiditate este neîndoielnic posibilă, mai cu seamă în cazul semincţelor. În unele ţări există recomandarea ca uscarea cerealelor să se facă pînă la 13 % umiditate în decurs de 24 de ore de la recoltare. Firește că o astfel de măsură ar limita mult posibilităţile de mucegăire a substratului.

Scanned with OKEN Scanner

Pe de altă parte, însă, există tendința conservării unor furaje cu conținut ridicat de umiditate. În aceste condiții, conservarea trebuie asigurată prin *mijloace chimice*. Dintre ele, tratarea grăunțelor cu acid formic, cu acid propionic sau cu acid acetic pare să asigure o bună protecție împotriva fermentației și mucegăirii (B r i t t și col. 1975).

În cazul furajelor fibroase trebuie asigurată recoltarea în timp optim și uscarea artificială, atunci cînd cea naturală este incertă ca urmare a condițiilor meteorologice. Depozitarea va avea în vedere aceleași obiective de evitare a excesului de umiditate. În privința silozurilor, recomandarea încheierii lor în 2—3 zile, precum și a tasării exemplare, este valabilă și pentru evitarea mucegăirii.

Problema majoră este însă destinația furajelor care prezintă semnele mucegăirii, cu atît mai mult cu cît nu întotdeauna există posibilitatea înlocuirii acestora cu un material calitativ ireproșabil. În principiu, în astfel de cazuri trebuie ținut cont de tipul mucegaiului, în sensul că furajul respectiv nu va fi administrat speciilor cu sensibilitate mare față de tipul respectiv de micet. O invazie recentă și redusă a furajului de către mucegaiuri ar admite administrarea limitată a acestuia în alimentație, dar *este indiciul cert că furajul respectiv nu se mai poate depozita în continuare.*

În nici un caz însă, un asemenea furaj nu va fi administrat în hrana animalelor gestante și a tineretului, ci numai în hrana celor la îngrășat (W i e s n e r, 1970).

Situația este mult complicată în cazul furajelor combinate a căror examen organoleptic adesea nu poate pune în evidență mucegaiurile. Este necesar, în acest caz, să se efectueze controlul micologic al acestora de către un laborator competent, înainte de administrarea lor la animale (M i t r o i u, 1976).

Excluderea unor cantități importante de furaje din alimentație din cauza mucegăirii, constituie neîndoielnic, o însemnată pierdere economică. Se pune deci problema posibilităților de recuperare a unor astfel de furaje ; încercări numeroase în această privință au dus la rezultate controversate.

De menționat totuși, printre ele, *tratarea termică* a furajelor. Este cunoscut faptul că o temperatură crescută inhibă creșterea mucegaiurilor, reducînd, în același timp și umiditatea substratului (tab. 30).

Altă metodă, bazată pe efectul fungistatic și fungicid al formaldehidei, recomandă tratarea furajelor mucegăite în chesoane, în condiții de ventilație forțată, cu formaldehidă, în concentrație de 2 g/m^3, timp de 5 ore, sau de 6 g/m^3 timp de o oră (M o r e a u, 1974).

S-au mai încercat multe alte procedee de tratare (actinică, ozonizare, refrigerare etc.), care însă nu au efecte pe măsura costului unor astfel de mijloace. Aceasta fără a mai vorbi de faptul că *distrugerea mucegaiurilor nu înseamnă și distrugerea micotoxinelor existente în substrat,* datorită marii lor rezistențe la acțiunea unor factori fizici diferiți. Faptul a și stimulat, probabil, recomandarea tratării furajelor mucegăite cu temperaturi foarte înalte, cum ar fi procedeul Therlak, utilizat în Bulgaria, constînd în supunerea porumbului mucegăit la o temperatură de 400—450 °C înainte de administrarea lui în hrană (M o r e a u, 1974). Desigur furajele astfel tratate pierd în mare măsură calitățile lor nutri-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 30

Acțiunea căldurii asupra unor mucegaiuri (Sussman—Halvorson, cit. de Moreau, 1974)

Micetul	Stadiul	Timp necesar pentru a omorî la			
		50°C	55°C	60°C	100°C
Neurospora tetrasperma	ascospori conidii	— 30 min	— —	4 ore —	— 5 min
Byssochlamys fulva	ascospori	—	—	—	10 min
Botrytis cinerea	spori și micelii	cîteva min	—	—	—
Penicillium chrysogenum	conidii	—	3 zile	—	5 min
Verticillium albo-atrum	conidii și micelii	10 min	—	—	—

tive, mai ales vitaminele, ceea ce reprezintă un prejudiciu de mare importanță.

Rezumînd cele arătate se cuvine să se reţină necesitatea aplicării unor tehnologii de producere, depozitare, conservare și preparare a furajelor, capabile să preîntîmpine mucegăirea lor și producerea de micotoxine, deoarece recuperarea furajelor mucegăite și poluate cu micotoxine este extrem de anevoioasă, incompletă și foarte costisitoare.

Odată diagnosticul de micotoxicoză stabilit, se impune luarea de urgență a măsurilor menite să îndepărteze furajul incriminat, să restrîngă posibilitățile de îmbolnăvire a altor animale și desigur, să recupereze animalele bolnave prin aplicarea protocoalelor de tratament igieno-dietetic și medicamentos diferențiate.

În cele ce urmează se vor prezenta cele mai cunoscute și mai importante micotoxicoze la animale. Evident, multe consecințe ale administrării furajelor mucegăite (lipsa de spor de greutate, reducerea producției de lapte, infertilitatea etc.), fiind legate și de alte cauze sînt mai greu de interpretat drept micotoxicoze, ele făcînd parte din marele grup al bolilor de nutriție. De asemenea, multe boli puse în prezent pe seama altor cauze pot avea etiologie micotoxică, dar elucidarea relațiilor cauză-efect, în atari situații, rămîne pentru moment, în sarcina viitorului.

8.2. ERGOTISMUL

Prin *ergotism* se înțelege micotoxicoza provocată de consumul produselor infectate de *Claviceps purpurea*. Partea toxică a micetului este reprezentată de scleroți (*Secale cornutum* — secara cornută), forma de re-

Scanned with OKEN Scanner

zistență sau de latență a fungului. Micetul afectează spicele cerealelor și ale unor plante de pășune (costreiul, orzoaica, golomățul, păiușul etc.). În spicele respective, unele semințe sînt înlocuite prin cornulețe de culoare violet-închis, întrucît infectarea are loc deja la nivelul stigmatului florilor, cu substituirea embrionilor (M i t r o i u, 1976).

Toxicologie. Sclerotii conțin numeroase substanțe. Între ele se cuvin amintite estolidele, diferite amine biogene (ca histamina, tiramina, izoamilamina, acetilcolina), aminoacizi, glucani, enzime, acizi grași ; *ergosterina*, care sub acțiunea razelor ultraviolete se transformă în ergosterol (vitamina D_2).

Cele mai importante substanțe din punct de vedere toxicologic pe care le conține *Claviceps purpurea* sînt alcaloizi, reprezentați de :

A. Derivații acidului lisergic din grupul ergoaminic (ergotamina, ergozina), grupul ergotoxinic (ergocristina, ergocriptina, ergocornina) și grupul ergoxinic (ergometrina și ergobazina).

B. Alcaloizii clavinici, prezenți mai ales în sclerotii lui *Claviceps spp.* care parazitează ierburile în Extremul Orient și Africa (V a n R e n s b u r g și A l t e n k i r k, 1974).

În linii mari, aceste substanțe provoacă vasoconstricție, contracția uterină, blocaj adrenergic și prezintă antagonism față de serotonină. Consecutiv, după autorii de mai sus, se produc următoarele :

1. Efecte centrale, reprezentate de :

— vomitare, bradicardie, inhibiția centrului vasomotor și a reflexelor baroceptive ;

— sindrom de excitație, midriază, hiperglicemie și hipertermie.

2. Efecte periferice, constînd mai ales în stimularea mușchilor netezi, fapt care determină vasoconstricție și explică efectul oxitocic, manifestat însă mai ales pe uterul gestant la termen ; una din consecințe este și efectul hipertensiv. Dealtfel, grație unora din aceste proprietăți, alcaloizii secarei cornute își găsesc largă aplicare în terapeutică, sub diferite denumiri.

Intoxicația cu secară cornută determină manifestări clinice cu evoluție și intensitate diferite, în funcție de specie, de conținutul în alcaloizi a sclerotilor și de cantitatea consumată. Deși sensibilitatea maximă pare să o prezinte bovinele și păsările, intoxicația se poate întîlni și la porcine și la cai.

Simptomatologie. În general ergotismul se caracterizează la animalele domestice prin tulburări gastrointestinale, alteori prin gangrena extremităților sau prin tulburări nervoase (W i e s n e r, 1970).

• La bovine s-a descris o formă în care pe mucoasa bucală și în spațiul interdigital apar vezicule de dimensiunile unui bob de linte pînă la cele ale unui bob de fasole, urmate de eroziuni. Animalele prezintă sialoree, opistotonus, colici, diaree și tulburări locomotorii. La porci, pe lîngă cele de mai sus în această formă se constată vomitarea.

• Altă formă este reprezentată de ergotismul gangrenos întîlnit la bovine, porcine și păsări. După un consum mai îndelungat de furaje infestate se constată inițial dificultăți în deplasare, apoi mumificarea extre-

Scanned with OKEN Scanner

mităților (falange, metacarp, metatars, urechi, coadă și sfîrcurile mamelei). La păsări se observă cianoza crestei și bărbițelor, apoi gangrena și căderea ciocului, limbii și falangelor.

• Ergotismul se mai manifestă prin peristaltism uterin exagerat, avort (datorită vascoconstricției fătul se asfixiază) și infecunditate îndelungată.

• Forma nervoasă, convulsivantă este o manifestare a intoxicației acute, ceva mai rar întîlnită la animale (E.G.C. Clarke și Myra L. Clarke, 1965). La bovine se constată hiperexcitabilitate, incoordonare locomotoare, tremurături, amauroză și convulsii fatale ; o formă similară se cunoaște și la oi. În ciuda simptomelor impresionante mortalitatea în această formă este redusă.

Uneori, simptomele amintite se pot întîlni combinate în moduri diferite, în același efectiv. Cantitățile mici de toxine, insuficiente pentru a produce simptomatologia menționată, pot determina totuși o slăbire progresivă pînă la veritabila cahectizare a animalelor.

Diagnostic. Acesta se precizează prin analiza furajelor pentru detectarea vizuală (macro- sau microscopică) și chimică. Manifestările clinice, atunci cînd evoluează plenar sînt destul de sugestive. Diagnosticul diferențial al formei gangrenoase implică excluderea intoxicației cu butenolid, produs de *Fusarium tricinctum.*

Tratament : Tratamentul include evacuarea tubului digestiv, apoi administrare de tanin, cardioexcitante, vasodilatare, vitamina PP.

8.3. CLAVICEPSTOXICOZA

Este consecința consumului de plante din genul *Paspalum,* infectate cu sclerоții micetului *Claviceps paspali.* Boala este descrisă în alte continente, dar și în zonele limitrofe mărilor Neagră și Caspică (U.R.S.S.), precum și în Italia.

Toxicologie. Toxicitatea este imprimată tot de alcaloizi derivați ai acidului lisergic, aflați în cantități de 100 de ori mai mici decît în sclerоții de *Cl. purpurea* (Mitroiu, 1976). În orice caz, acțiunea debutează asupra tubului digestiv și a sistemului nervos. Doza toxică este foarte mică : la cal = 0,15 mg/kg corp, iar DL = 0,5 mg/kg corp ; la oi DML = 2,7 mg/kg corp. Sînt sensibile bovinele, cabalinele, ovinele, porcinele și păsările.

Simptomatologie. Manifestările se instituie de la 1—3 zile pînă la 2—3 săptămîni, după consumul sclerоților. Inițial se constată convulsii, mers ebrios (mai ales la cai), ataxie, vertij, obnubilație, uneori chiar astazie, tahicardie și tahipnee. Apetitul este nealterat, se poate constata coprostaza. Animalele mor în 2—3 zile de la debutul bolii.

Modificări anatomopatologice. Leziunile sînt necaracteristice, reprezentate de hiperemii digestive, cerebrale, adenopatie mezenterică, degenerescențe ale organelor parenchimatoase.

Diagnostic. Acesta se bazează pe manifestările descrise, corelate cu prezenta plantelor din genul *Paspalum,* infectate cu *Cl. paspali.*

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul. Este grav.

Tratament. Se va proceda la evacuarea tubului digestiv, administrare de tanin, aplicarea unui tratament simptomatic.

8.4. ÎMBOLNĂVIRI PROVOCATE DE TĂCIUNI, MĂLURĂ ȘI RUGINI

Cel mai des infestate cu tăciuni sînt gramineele. Tăciunii fac parte din ordinul *Ustilaginales*, cu cele trei genuri mai importante : *Ustilago, Tilletia* și *Urocystis*. Din genul *Ustilago* se cunoaște acțiunea toxică a lui *U. tritici, U. hordei, U. avenae, U. zeae* (sau *maydis*). Genul *Tilletia* formează spori în interiorul seminței plantei atacate. Astfel, de exemplu *T. caries (Sin. T. tritici)* produce mălura grîului. Genul *Urocystis* este reprezentat de tăciunele secarei *(U. occulta)*, mai puțin patogen.

Toxinele din acești tăciuni au o acțiune inițială iritativă asupra tubului digestiv, apoi, după resorbție, asupra centrului deglutiției și asupra măduvei. Simptomele sînt asemănătoare : salivație, uneori disfagie, paralizia faringelui (mai ales în intoxicația cu *Tilletia*), paraplegie și adesea tulburări senzoriale. Recunoașterea tăciunilor se face macro- și microscopic, iar tratamentul este simptomatic.

Rugina cerealelor e produsă de ciuperci din Fam. *Uredinaceae*. Mai cunoscute sînt *Puccinia glumarum* — rugina galbenă, *P. graminis* — rugina neagră și *P. sorghii*, care atacă porumbul.

Deși patogenitatea ruginilor nu este unanim admisă, se consideră că ele pot fi dăunătoare la cai, bovine, oi și porci. Acțiunea este asemănătoare cu a tăciunilor, adică, după un efect iritativ local asupra pielii și tractului digestiv, are loc un efect asupra sistemului nervos, Ca urmare, animalele afectate prezintă inițial simptome de stomatită, glosită și faringită, prurit generalizat, colici și dizenterie. Ulterior se instituie, ca urmare a nefritei, oligurie, hematurie, febră, iar în ultimul stadiu, ataxie, parapareză, cădere în decubit și respectiv, avorturi. Leziunile sînt reprezentate de gastroenterită hemoragică, nefrită, cistită. Ficatul are culoare verzuie (de măsline verzi) sau ocru.

Tratament. Se recomandă schimbarea alimentației, venisecție, cardioexcitante și mijloace simptomatice, mai ales pentru dizenterie.

8.5. MICOTOXICOZE PROVOCATE DE ASPERGILI

Împreună cu peniciliile, aspergilii fac parte din clasa ascomicetelor. Din clasa amintită mai fac parte numeroși alți miceți patogeni pentru animale și plante.

Făcînd abstracție de micozele sistemice provocate de unii aspergili (pneumonia aspergilară, avortul micotic etc.) substraturile infectate cu miceți din acest gen suferă profunde modificări calitative, care le reduc substanțial proprietățile nutritive. În acest sens, *Aspergillus niger*, de exemplu, poate transforma 50 % din glucidele existente în substrat în acid oxalic. Toxicitatea acestuia din urmă este extrem de mare : DL de acid

Scanned with OKEN Scanner

oxalic la om este de 4 g, în timp ce 0,6 g sînt suficiente pentru a reduce complet calcemia. Dar acidul oxalic mai este produs și de alți miceți, cum ar fi *Penicillium viridicatum*.

Pe lîngă îmbolnăvirile sistemice pe care le pot provoca mai cu seamă *A. niger* și *A. fumigatus* și alături de importantele deprecieri calitative pe care le provoacă asupra substraturilor cu formarea de compuși toxici, aspergilii sînt reputați că produc unele din cele mai redutabile micotoxine, între care se cuvin amintite îndeosebi aflatoxinele, ochratoxinele, clavacina, sterigmatocistina.

8.5.1. AFLATOXICOZELE

Marea surpriză stîrnită în 1960 de moartea în Marea Britanie a peste 100 000 de pui de curcă hrăniți în prealabil cu furaje conținînd făină de arahide infectată cu *Aspergillus flavus*, n-a fost egalată decît de relația ce s-a stabilit ulterior între toxinele acestui micet, *aflatoxinele*, și cancerul hepatic la om. Așa cum se arăta anterior, descoperirile legate de aflatoxicoze, au fost acelea care au stimulat marele avînt al micotoxicologiei din ultimul deceniu.

Cercetările întreprinse în Marea Britanie pentru a elucida cauza mortalității puilor de curcă prin boala denumită provizoriu „boala X" au dus la descoperirea unui principiu toxic denumit *aflatoxină* evidențiat într-un raport publicat în 1962 de către un grup interdepartamental de lucru (M o r e a u, 1974). S-a constatat mai tîrziu că există nu una, ci mai multe aflatoxine, cu formule chimice apropiate, așa cum rezultă din figura 23.

Aflatoxinele nu sînt elaborate însă numai de *A. flavus*, ci și de *Penicillium puberulum*, *A. ochraceus*, diferite alte penicilii și chiar de *Rhizopus spp.* Principalul producător rămîne însă tot grupul *A. flavus-oryzae*, ai cărui componenți sînt definiți, în sens larg, că produc spori galbeni-verzui și sînt lipsiți de ascospori.

Condiții de producere a aflatoxinelor. Producțiile maxime de aflatoxine au loc prin incubare la 24—25 °C, cu oarecare sinteză între 11—37 °C. Reducerea oxigenului de la 5% la 1% inhibă puternic creșterea lui *A. flavus* și producerea de aflatoxină. Rezultă că în general condiții optime de producerea aflatoxinelor sînt întrunite în țările calde. Aceasta nu înseamnă desigur că la latitudinea noastră ele nu pot lua naștere, dar adevărul este că la noi problemele majore se datoresc mai mult unor micotoxine și miceți care pretind temperaturi mai joase.

Prezența naturală a aflatoxinei este menționată în făina de arahide și făina de semințe de bumbac și turte de bumbac, porumb și alte cereale, furaje combinate și substituienți de lapte, produse de origine animală : lapte, unt, brînzeturi, șuncă, salam etc.

Proprietățile aflatoxinelor. S-a precizat că aflatoxina este în fond reprezentată de patru fracțiuni majore și o serie de fracțiuni minore, toate compuși de furofuran cu un nucleu cumarinic substituit. Denumirea frac-

Scanned with OKEN Scanner

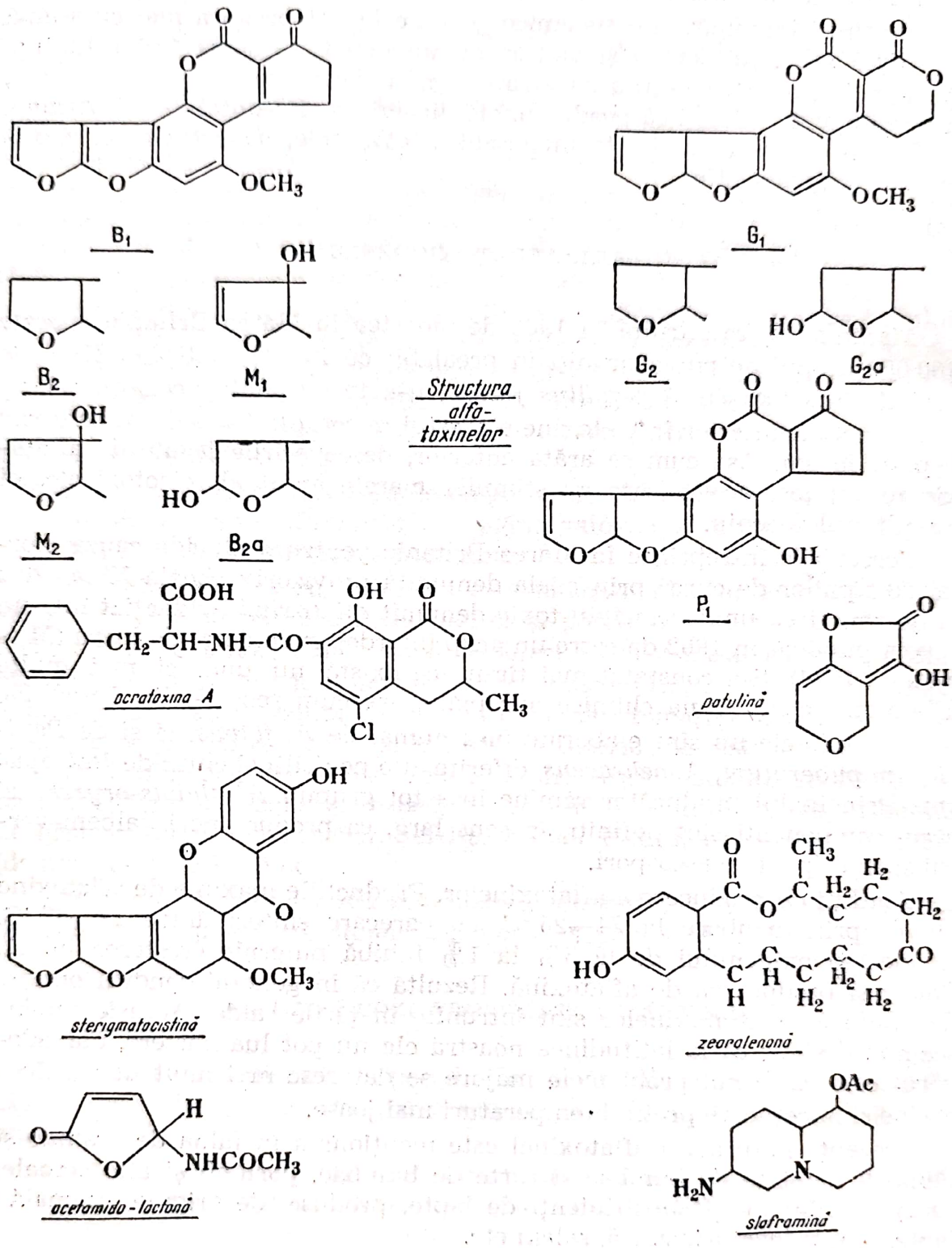


Fig. 23. Structura chimică a diferitelor micotoxine (după L Y N N, 1972).

Scanned with OKEN Scanner

ţiunilor majore a fost atribuită în funcţie de fluorescenţa în lumină ultravioletă (tab. 31).

Tabelul 31

Nomenclatura aflatoxinelor

Aflatoxină	Fluorescenţa în UV	DL_{50} la boboc de raţă	Formula brută	Greutatea moleculară
B—1	albastră	30 ug	$C_{17}H_{12}O_6$	312
B—2	albastră	200	$C_{17}H_{14}O_6$	314
G—1	verde	60	$C_{17}H_{12}O_7$	328
G—2	verde-albastră	200	$C_{17}H_{14}O_7$	330

Principalele fracţiuni cunoscute sînt : B_1, B_2, G_1, G_2, M_1, M_2, $B_{2\,alfa}$ şi P_1. Toxicitatea maximă o are aflatoxina B_1, urmată de G_1, B_2 şi G_2 (tab. 32

Tabelul 32

Toxicitatea acută a aflatoxinei B_1 (Butler, Purchase, 1974)

Specia	DL_{50} mg/kg
Raţă (boboc)	0,335
Iepure	0,3
Pisică	0,55
Purcel	0,62
Cîine	0,5—1
Cobai	1,40
Oaie	1,0
Şobolan mascul	7,2
Şobolan femel	17,9
Şoarece	9,0
Hamster	10,2
Pui (embrion)	0,025 micrograme/embrion

şi 33). Fracţiunea P_1 s-a dovedit a fi lipsită de toxicitate în teste pe embrioni de găină. Toxicitatea fracţiunii M_1 este comparabilă cu cea a fracţiunii B_1, în timp ce $B_{2\,alfa}$ şi G_2 sînt netoxice pentru boboci şi embrioni de găină.

Aflatoxina M ** apare în laptele vacilor care consumă furaje poluate cu aflatoxine, mai ales cu B_1. Ea are două fracţiuni : M_1 şi M_2. După Polan şi col. (1974) este necesar ca aflatoxina B_1 să depăşească concentraţia de 46 ppb * pentru ca fracţiunea M_1 să fie detectabilă în lapte. Două zile după îndepărtarea furajului încriminat din hrana vacilor nu se mai poate detecta această fracţiune în lapte. Cantitatea de aflatoxină M_1 reprezintă 0,35 % din cantitatea de aflatoxină B_1 ingerată.

* ppb=partes pro bilione (părţi pentru un bilion).

** De la engl. *milk*=lapte.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 33

Concentrații de aflatoxină în furajele capabile să provoace intoxicații (după E D D S, 1973).

Specia	Vîrsta	Concentrația de aflatoxină ppm	Durata administrării	Efecte
Viței	înțărcare	0,22—2,2	16 săpt.	Debilitate, moarte, atingere hepatică.
Tăurași	2 ani	0,22—0,66	20 săpt.	Atingere hepatică.
Vaci	2 ani	2,4	7 luni	Stare clinică nemodificată, atingere hepatică.
Purcei	nou născuți	0,234	4 zile	Debilitate.
Purcei	2 săpt.	0,17	23 zile	Anorexie, depresiune, icter
Purcei	4—6 săpt.	0,41—0,68	3—6 luni	Stagnare în creștere, atingere hepatică.
Pui	1 săpt.	0,84	10 săpt.	Stagnare în creștere, atingere hepatică
Pui, New Hampshire	2 zile	0,2	40 zile	Spor de creștere superioară.
Boboci de rață	nedeterminată	0,3	6 săpt.	Atingere hepatică, moarte.

Aflatoxinele au greutăți moleculare mici, ceea ce le privează de proprietăți antigenice. Ele sînt *extrem de termostabile* ; în soluții apoase mai ales, sînt sensibile la aer și lumină.

Mod de acțiune. Prin cercetări cu aflatoxină B_1 marcată la șobolani s-a constatat că majoritatea micotoxinei ingerată se elimină cu repeziciune prin bilă și urină. Principalul organ care a reținut o cantitate apreciabilă de izotopi a fost ficatul, dar și acesta a cedat izotopul în circa 72 de ore. Retenția în ficatul de maimuță este mult superioară.

Aflatoxinele pot fi considerate ca fiind *puternic hepatotoxice, hepatocarcinogene și mutagene* (L y n c h, 1972). Animalele tinere sînt mai susceptibile decît cele vîrstnice. Există de asemenea însemnate diferențe în privința susceptibilității în funcție de specie. Foarte sensibili sînt bobocii de rață, care grație acestui fapt, constituie animalul ideal pentru testarea biologică a aflatoxinelor. În general, toate vertebratele, de la om la pești, sînt sensibile la aflatoxine, în grade și maniere diferite, în sensul că în timp ce la unele specii predomină efectul hepatotoxic, la altele este evident efectul hepatocarcinogen.

Se admite că efectele biochimice ale aflatoxinelor constau în principal în faptul că sînt metabolizate într-un produs care acționează asupra cromatinei, inhibînd transcripția genelor și ARN-polimeraza, rezultînd o scădere a sintezei de ARN și a sintezei de proteine S h a n k, 1972). *In*

vitro, aflatoxina B_1 se cuplează efectiv cu ADN și provoacă mutații ireversibile. Asemenea potențial mutagen poate explica efectul carcinogen al aflatoxinei. Cît privește acest din urmă efect este de reținut că o cantitate de numai 15 ppb aflatoxină B_1 este capabilă să producă tumori hepatice la păstrăvul-curcubeu.

Pe lîngă atari efecte, aflatoxina mai provoacă o scădere a vitaminei A din ficat, pînă la completa ei dispariție, efect cu deosebire manifestat la viței și la porci. Mai are o activitate anticoagulantă. Provoacă o creștere a transaminazelor serice și fosfatazei alcaline, fapte corelate, desigur, cu alterarea hepatică. Au fost dovedite de asemenea și efecte imunosupresive ale aflatoxinei. La plante, aflatoxinele provoacă inhibarea creșterii și sintezei de clorofilă.

Simptomatologie. Descrierea precisă a unor simptome caracteristice aflatoxicozelor naturale este dificilă, deoarece numai rareori aflatoxinele nu se găsesc asociate în substraturi cu alte micotoxine ; ca atare, manifestările clinice corespund alterărilor organice produse de mai multe micotoxine care adesea acționează sinergic. Din aceste motive, descrierea simptomelor se bizuie în bună măsură și pe cazuri experimentale. Totuși, este vădit că intoxicația poate evolua acut sau cronic, în funcție de doza de aflatoxină consumată și desigur de sensibilitatea de specie.

În general în intoxicațiile acute se remarcă manifestările suprafeței hepatice : starea hemoragipară, dizenterie, uneori icter, creșterea activității unor enzime serice (fosfataza alcalină, lactatdehidrogenaza, transaminazele).

Modificări anatomopatologice. Acestea constau în aspectul palid, decolorat al ficatului, care poate fi mărit în volum. Adesea se constată veritabilă necroză hepatică și desigur starea hemoragipară consecutivă. La cazurile cu evoluție mai îndelungată se produc proliferări ale celulelor nediferențiate la nivelul spațiilor porte (tab. 34). Uneori, aceste modificări coexistă cu glomerulonefrita și congestia pulmonară.

Tabelul 34

Principalele leziuni în aflatoxicoză la animale (după Allcroft, 1968)

	Bovine	Porcine	Ovine	boboci	Pui de curcă	Pui de găină
Leziuni hepatice :						
Necroze acute și hemoragii	−	−	−	+	+	−
Fibroză cronică	+	+	−	−	−	−
Noduli de regenerare	+	+	−	−	+	−
Prolif. canale biliare	+	+	−	+	+	+
Ocluzie vasculară	+	−	−	−	−	−
Celulele hepatice :						
Megalocitoză	+	+	−	+	+	−
Nuclei giganți	+	+	−	+	+	+
Infiltr. cel. inflamatorii	−	−	−	−	+	+

Scanned with OKEN Scanner

Consecințele aflatoxicozei cronice sînt depresiunea sporului de creștere și chiar pierdere în greutate (cu excepția anumitor doze, care la pui pot avea efect stimulator asupra sporului de greutate). În scurt timp se instituie alterările hepatice. Aflatoxicoza cronică ar avea, după M o r e a u (1974) următoarele efecte : carcinogeneză, teratogeneză, mutageneză. Ficatul prezintă congestii și necroze, cu proliferări ale canalelor biliare. În intoxicațiile prelungite apare cancerul hepatic. Rinichii sînt congestionați. Rareori apare și enterita hemoragică. Moartea este precedată de o stare de abatere profundă, uneori cu incoordonări ale mișcărilor, opistotonus și tetanie.

În continuare se vor schița pe scurt cîteva particularități pe specii.

B o v i n e l e a d u l t e se numără printre cele mai rezistente animale. Administrînd la vaci și la juninci timp de cîteva luni furaje conținînd 12,7 mg aflatoxină B_1 s-a constatat scăderea producției de lapte și a masei corporale. Pentru a apare însă cazuri mortale este nevoie ca rațiile să conțină cantități uriașe de aflatoxină B_1, în jur de 60 mg/kg, ceea ce în condiții naturale nu se întîlnește.

În schimb, viteii sînt deosebit de sensibili. I. A d a m e ș t e a n u și col., 1972 au descris ciroza hepatică și alte leziuni sugestive pentru aflatoxicoză la fetuși și viței nou-născuți, ultimii prezentînd diareea neonatală, ca o consecință a transferului diaplacentar al toxinei, după ce vacile gestante au fost furajate cu borhot de porumb mucegăit. Viteii care sugeau la vaci primind zilnic cîte 1,5 mg aflatoxină, au prezentat o reducere a sporului de creștere, creșterea transaminazemiei și în cele din urmă moartea. La viteii mai mari, după 16—25 săptămîni de consum de aflatoxină s-a constatat o pierdere ponderală progresivă, urmată de declanșarea unei simptomatologii acute, exprimată prin diaree puternică, tenesme și adesea prolaps rectal ; moartea este aproape regulă. Leziunile constau mai ales în ciroză hepatică, însoțită de ascită și edem al mezenterului. Microscopic, se constată hiperplazia hepatocitelor, proliferarea canaliculelor biliare, necroza centrolobulară, fibroză și endoflebita obliterantă a venelor centrolobulare, care este aproape tipică aflatoxicozei la bovine. Acest tip de leziuni se remarcă însă și în intoxicații cu alcaloizi pirolizidinici (v. intoxicația cu *Senecio jacobaea*), cu dimetilnitrosamină și cu cycasină (B u t l e r, 1974). Proliferarea biliară, la rîndul ei, mai poate fi întîlnită și în alte micotoxicoze.

Porcinele par a fi cele mai sensibile mamifere ; aflatoxicoza afectează mai cu seamă purceii între 2—14 săptămîni și scroafele gestante, dar și alte categorii (R a n d o l p h, 1971). Ca forme evolutive se disting :

a. Forma acută, manifestată prin depresiune, hipertermie urmată de hipotermie, transaminazemie crescută.

b. Forma subacută, care se traduce prin icter, ataxie, tenesme, respirație accelerată și superficială ; la necropsie, se constată congestie hepatică, pulmonară și cardiacă, edem și chiar emfizem pulmonar.

c. Forma cronică evoluează adesea subclinic, cu reducerea sporului de greutate, icter sau subicter și desigur insuficiență hepatică.

Leziunile constau în steatoză hepatică, proliferarea canaliculelor biliare, fibroză pericelulară, hiperplazie nodulară. Ca aspecte morfopatologice în aflatoxicoza cronică la porcine se poate constata fie *ciroza hipertrofică*

Scanned with OKEN Scanner

nodulară, ficatul ajungînd pînă la 30 kg, fie *ciroza icterigenă granuloasă* sau *ciroza atrofică ascitogenă*, adesea asociate cu nefrita parenchimatoasă, sub forma marelui rinichi alb (I. Adameşteanu şi Constanţa Adameşteanu, 1969).

Păsările manifestă sensibilitate diferită în funcţie de specie. În general, aflatoxicoza se soldează cu alterarea severă a hemostazei, crescînd atît timpul de recalcifiere a plasmei, cît şi timpul de protrombină şi respectiv timpul de coagulare a sîngelui, probabil în legătură cu structura cumarinică a aflatoxinei (Doerr şi col., 1974). Ca atare, *sindromul hemoragic* este adesea expresia aflatoxicozei, singură sau asociată cu alte micotoxicoze. Leziunile sînt caracterizate prin *stare hemoragipară (atenţie la* diagnosticul diferenţial faţă de intoxicaţia cu warfarină sau cu sulfamide şi respectiv, coccidiostatice). Intervine degenerescenţă hepatică parenchimatoasă, cu o foarte intensă proliferare biliară şi absenţa fibrozei, spre deosebire de mamifere (Moreau, 1974). Rinichii sînt hemoragici. Uneori se remarcă şi duodenită catarală.

Bobocii de raţă sînt extrem de sensibili şi fac, după o singură administrare de aflatoxină, o proliferare biliară maximă la trei zile, însoţită de degenerescenţă a celulelor parenchimatoase periferice. Leziunea regresează rapid în 10 zile. Leziuni similare mai pot fi produse printr-o administrare unică de dimetilnitrosamină sau cycasină. După 30 de zile de administrare a unor furaje contaminate cu aflatoxină, la boboci se constată hepatomegalie, culoare brună sau verzuie a ficatului, care prezintă adesea granulaţie şi chiar noduli pe suprafaţa sa. Celulele se tumefiază, nucleii sînt mari (cariomegalie) şi hipercromatici ; vacuolizările citoplasmatice sînt evidente la două săptămîni, iar hiperplazia biliară este netă (fig. 24).

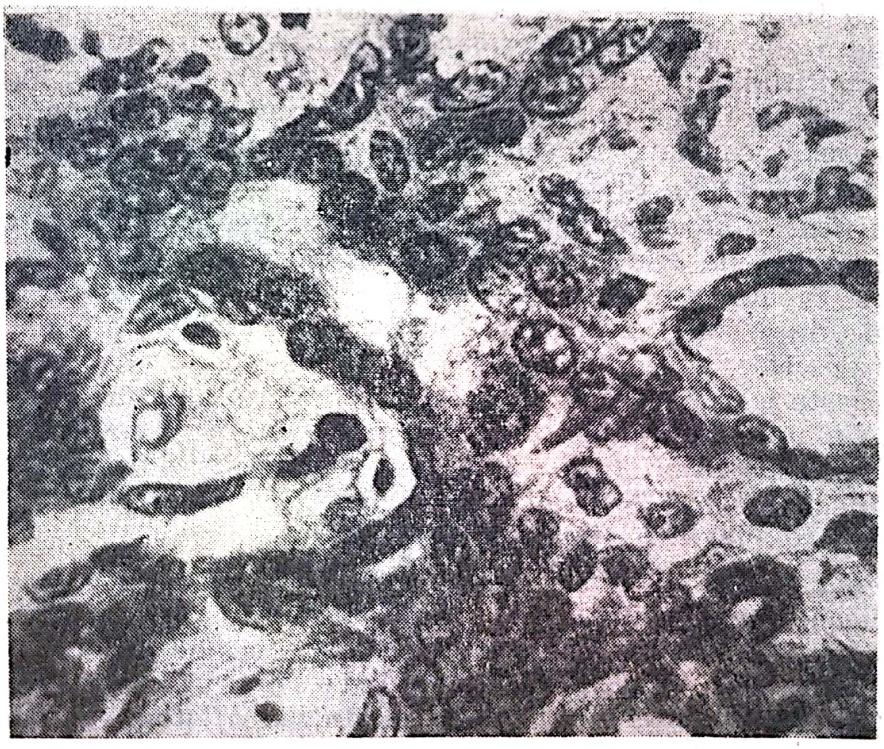


Fig. 24. Aflatoxicoză la boboc. Hiperplazie şi neuroformare de canalicule biliare (după Newberne, 1973).

Scanned with OKEN Scanner

La trei săptămîni nodulii hepatici cu celule hiperplaziate sînt separați prin benzi de epitelii biliare. S-a insistat asupra acestor aspecte, deoarece, așa cum se arăta anterior, bobocul de rață este utilizat destul de frecvent ca animal pentru testul biologic al aflatoxinelor.

La alterările hepatice menționate se adaugă și cele renale reprezentate la trei săptămîni de nefromegalie și culoare brun-pală a organismului ; în tubi există resturi protidice ; se pot remarca unii nuclei monstruoși în celulele epiteliale. Bobocii de rață fac destul de prompt și tumori hepatice : după circa 14 luni de administrare zilnică a 0,3 ppm aflatoxină, din 11 boboci, 8 au făcut astfel de tumori.

Puii de curcă, atît de implicați în istoricul aflatoxicozei și a micotoxicozelor în general, egalează ca sensibilitate față de aflatoxine bobocii de rață și șobolanii.

Simptomatologie. Așa cum a fost descrisă în Marea Britanie în 1960, constă în inapetență, aripile coborîte, stare de letargie și moarte la circa 7 zile de la debut. Leziunile constau în hemoragii și necroze hepatice, însoțite adesea de alterări renale.

Păstrăvii prezintă importanță fiind specia care face cu cea mai mare promptitudine tumorile hepatice în aflatoxicoză. Este interesant că tot anul 1960 coincide cu semnalarea în California a unei mari incidente de tumori hepatice la păstrăvul-curcubeu (*Salmo irideus* sau *Salmo gairdnerii*), care corespundeau unor carcinoame primare hepatocelulare. Cercetările ulterioare au dovedit că atari consecințe sînt produse de prezența în hrana păstrăvilor de crescătorie a turtelor de bumbac conținînd aflatoxine. Aceasta a făcut ca despre *Aspergillus flavus* să se spună că „este redutabil prin efecte, dar un auxiliar prețios prin faptul că permite studiul unor procese de cancerizare“ (M o r e a u, 1974). Într-adevăr, se pot provoca tumori hepatice la păstrăvi, administrînd 4,0 ppb aflatoxină B_1, timp de 5 zile. Efectul cancerigen poate fi pus în evidență, cu mai puțină promptitudine însă și la șobolan (fig. 25). Aceste fapte îndreptățesc îngrijorarea și corelarea frecvenței mari a carcinomului hepatocelular în țările în care se consumă în cantități mari arahide și respectiv orez, cu aflatoxicoza (S h a n k, 1972).

Diagnosticul aflatoxicozelor. Este necesar ca pentru pronunțarea unui diagnostic pozitiv de aflatoxicoză să se coroboreze cu mult discernămînt toate datele capabile să confirme sau să infirme un astfel de diagnostic. Simptomele, după cum s-a putut reține, nu sînt tipice. Modificările morfopatologice descrise, la rîndul lor, pot fi produse și de alte afecțiuni : intoxicații cu sterigmatocistină, alcaloizi pirolizidinici, săruri ale metalelor grele etc. Ca atare se impune utilizarea unor teste de laborator, cum ar fi proba biologică pe embrion de găină, pe boboci de rață de o zi, pe boboci de gîscă (I s t r a t e, 1976) sau pe șobolani, asociată cu determinarea chimică a aflatoxinei în furajele incriminate.

Tratament. Acesta nu există. Profilaxia trebuie să excludă posibilitățile de multiplicare a mucegaiurilor, așa cum s-a arătat în cadrul noțiunilor generale. În cazul confirmării diagnosticului se impune scoaterea din alimentație a furajelor respective. După W i e s n e r (1970) furajul starter pentru păsări și viței *nu trebuie să conțină aflatoxină* ; pentru alte categorii de animale, după aceleași autor, s-ar admite în furaje următoarele concentrații de aflatoxină : porci în creștere 0,14 ppm ; porci la îngrășat,

Scanned with OKEN Scanner

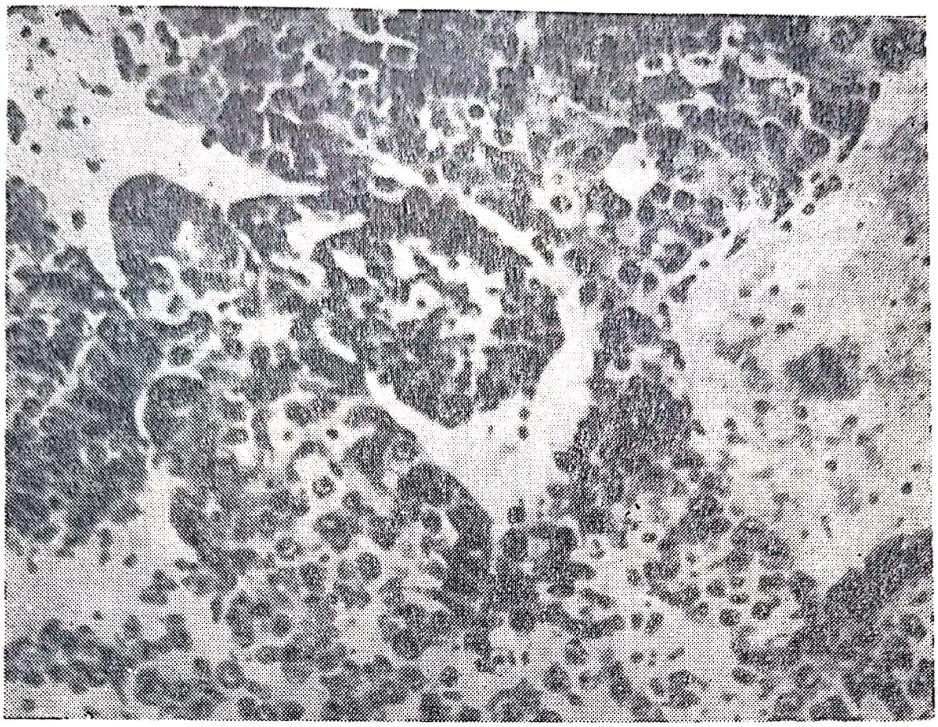


Fig. 25. Aflatoxicoză cronică : aspect microscopic al tumorii hipatice la șobolan (după Newberne, 1973).

aproape de vîrsta adultă 0,69 ppm ; viței 0,2 ppm ; bovine la îngrășat 0,5 ppm ; vaci de lapte 0,1 ppm ; oi 0,5 ppm ; broileri și curci 0,08 ppm și găini ouătoare 0,12 ppm.

*

Aflatoxicoza a mai fost semnalată la **cîine, iepure, cobai, șobolan** (la care evoluează cu severitate similară celei de la boboci), șoarece, nutrie, maimuță și pești ; este posibilă și la om. Ovinele par să fie cele mai rezistente, cel puțin la aflatoxicoza naturală.

8.5.2. OCHRATOXICOZA

Ochratoxina A, un derivat dihidroizocumarinic, este un metabolit ale cărui efecte au fost incriminate în intoxicații cu furaje mucegăite la pui, porci, vaci și cîini, caracterizate mai ales prin suferință renală și hepatică și stare hemoragipară. În Danemarca ochratoxina este implicată, alături de citrinină și de acidul oxalic, în etiologia nefropatiei micotoxice a porcului (Krogh, 1974). Această micotoxină este produsă mai ales de *Aspergillus ochraceus,* dar și de *Penicillium viridicatum ;* alături de acești miceți se mai citează ca producătoare de ochratoxină alte 6 specii de aspergili (Lillehoj, 1973).

Condiții de producere. A. ochraceus este un mucegai „de depozit" ale cărui necesități de creștere se aseamănă cu cele ale lui *A. flavus.* Mucegaiul invadează grăunțele cu umiditate de peste 16 %, la 20—25 °C. Numeroase produse vegetale pot fi afectate de acest micet, cum ar fi : grîul,

secara, orezul, hrişca, soia şi arahidele. Ochratoxina a fost detectată în grîu, porumb, ovăz, orz, arahide, mazăre şi furaje combinate, chiar în condiţiile cînd mucegaiul predominant a fost *P. viridicatum* şi nu *A. ochraceus* ; acesta din urmă se găseşte şi în sol. Pe lîngă ochratoxina A mai există fracţiunile B şi C, cu mai puţină semnificaţie toxicologică. Aspergilii cunoscuţi că produc ochratoxină mai sintetizează şi acid penicilic, substanţă carcinogenă cunoscută.

Din punct de vedere chimic, ochratoxinele sînt constituite din legarea unui nucleu de fenilalanină şi un nucleu de izocumarină. Prin degradare, ele dau naştere la dihidro-izocumarină, detectabilă în urina animalelor intoxicate ; ochratoxina A hidrolizată dă L-fenilalanina şi ochratoxina alfa ce se poate pune în evidenţă în urină.

Mod de acţiune. Ochratoxina A administrată pe cale orală — la şobolani cel puţin — se absoarbe începînd din stomac şi se distribuie tuturor organelor, dar mai ales în ficat, rinichi şi muşchi. Eliminarea prin fecale şi urină are loc mai ales sub formă de ochratoxină alfa (G a l t i e r, 1974). Mecanismul prin care ochratoxina îşi exercită efectul toxic este incomplet clarificat. Se pare că ea interferează sistemul enzimatic al fosforilazei, provocînd creşterea glicogenului hepatic. În orice caz, ochratoxina produce infiltraţie grasă hepatică, necroza periportală a hepatocitelor şi necroza tubilor renali, cu insuficienţă renală consecutivă (M u n r o şi col., 1974). Ea provoacă o stare hemoragipară la pui, atît prin reducerea timpului de recalcifiere a plasmei cît şi a timpului de protrombină (D o e r r şi col., 1974). Are acţiune embriotoxică la vaci şi şobolance, la cele din urmă avînd şi efect teratogen (S t i l l şi col., 1971). La toate speciile, furajul contaminat cu ochratoxină induce o scădere a sporului de greutate şi o întîrziere a maturării sexuale.

La puii de găină ochratoxina este implicată alături de alte micotoxine în sindromul de anemie hemoragică. Dealtfel, se consideră că ochratoxina este cea mai puternică micotoxină cunoscută la această specie. DL_{50} este de 2,14 mg/kg la pui de o zi şi 3,60 mg/kg la puii de 3 săptămîni. În ochratoxicoza acută se constată o progresiune a simptomelor ca : apatie, horipilaţie, diaree, tremurături, prostraţie şi moarte în 12—24 ore.

La necropsie se constată prezenţa de furaje în guşă, proventricul şi pipotă, în timp ce intestinul posterior este gol. Leziunile macroscopice sînt ilustrate prin peteşii ale papilelor proventriculului, uşoare eroziuni ale pipotei, paloarea pancreasului, ficatului şi mai ales a rinichilor. Microscopic se constată : nefroză acută, degenerescenţă hepatică şi supresiunea hematopoiezei. În forme mai trenante se constată un spor de creştere redus, mărirea rinichilor, guşii, proventriculului şi ficatului (H u f f şi col., 1974).

La găinile ouătoare se observă emaciere progresivă, scăderea ouatului şi reducerea dimensiunilor ouălor, hepato- şi nefropatie, urmate adesea de moarte.

La porcine, ochratoxina produce iniţial o stare de depresiune şi reducerea consumului de furaje, pierderea în greutate, urmate de diaree, poliurie, polidipsie şi deshidratare. Corespunzător cresc hematocritul, hemoglobina, proteinele plasmatice şi azotul ureic. Se mai decelează leucocitoză progresivă cu neutrofilie şi deviere moderată spre stînga a curbei Arneth ; unele enzime cresc precoce în sînge şi urină. Leziunile macroscopice con-

Scanned with OKEN Scanner

stau în deshidratare, enterită, culoare palidă a ficatului, edemul și hiperemia ganglionilor mezenterici. Microscopic, cele mai frecvente și severe leziuni sînt cele ale rinichilor și tractului gastrointestinal : necroza epiteliului tubular renal, mai ales în tubii contorți ; unii tubi sînt dilatați. În intestin se constată focare de necroză ; se mai semnalează degenerescență grasă hepatică (S z c z e c h și col., 1973).

La vaci, S t i l l și col. (1971) explică un episod de avorturi prin prezența ochratoxinei în furajele consumate de acestea ; nu se cunoaște dacă ochratoxina se transmite prin lapte și dacă ar putea avea efecte dăunătoare asupra omului.

La cîini, ochratoxina provoacă anorexie, pierderea în greutate, vomitări, tenesme, defecare cu coaguli de sînge, temperatură rectală de peste 40 °C, tonsilită, deshidratare și prostrație. Urina este hipostenurică (1,004) și conține cilindrii granulari, epitelii renale necrozate, exces de proteine și unele enzime, fără ca acestea să fie crescute în sînge. Azotul ureic este puțin și inconstant modificat. Leziunile constau în enterită mucohemoragică moderată pînă la severă (cecum, colon și rect) ; adenomegalie. Histologic în rinichi se evidențiază necroză și descuamare a celulelor epiteliale, mai ales în tubii contorți proximali. Un fapt predominant este necroza țesuturilor limfoide. Alterările hepatice constau în necroză moderată centrolobulară și degenerescență grasă (S z c z e c h și col., 1973 ; fig. 26).

Diagnostic. Manifestările clinice sînt la porci destul de sugestive ; la celelalte specii ele sînt mai greu de interpretat. În orice caz, apariția unor nefropatii legate de furaje mucegăite justifică investigațiile de laborator în direcția ochratoxicozei. La păsări trebuie făcut un foarte atent diagnostic diferențial față de pesta aviară, mai ales datorită leziunilor digestive.

Prognosticul. Este sever din momentul instituirii insuficienței renale.

Tratament. Nu se cunoaște.

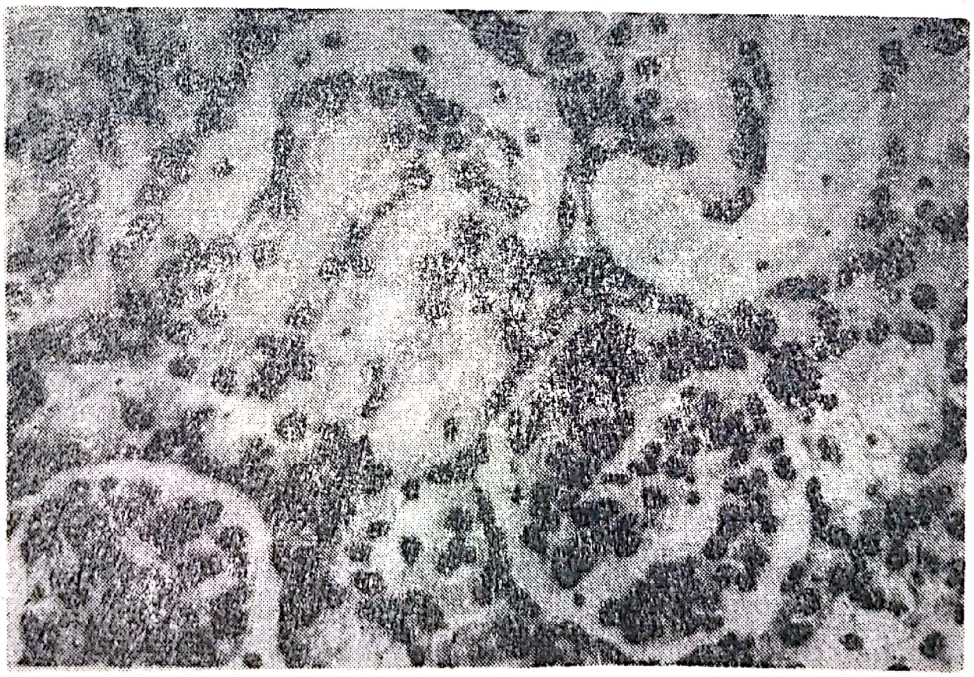


Fig. 26. Ochratoxicoză la cîine ; cilindrul granular și celule epiteliale necrotice în tubii contorți (după S z c z e c h și col., 1973).

Scanned with OKEN Scanner

Aspergillus clavatus și *Penicillium urticae* (sin. *Penicillium patulum*) sînt principalii micești care elaborează *clavacina* (sau *patulina*). Această micotoxină a fost implicată în intoxicații la vaci, ca urmare a consumului de cereale încolțite și infectate cu *A. clavatus* (în Franța) și respectiv malț infectat cu *P. urticae* (în Japonia și unele țări din Europa). La noi în țară, V. Minciună și P. Mitroiu (1975) semnalează, tot la taurine, intoxicația cu germeni de malț infectați cu *A. clavatus*.

Condiții de producere a clavacinei. A. clavatus este un mucegai prezent în special pe sol și pe grîu, în măsură mai mică pe porumb, lucernă, soia și ovăz. Are o predilecție particulară pentru materii în descompunere, bogate în azot, cum ar fi dejecțiile de pasăre. Rezistă 6 luni la temperaturi de —12 °C. Temperatura optimă de dezvoltare este de 23—26 °C, micetul producînd maximum de clavacină la 20 °C și un *p*H 4,5—5,0 (Moreau, 1974).

Proprietățile clavacinei. Clavacina este o furopiranonă cu greutatea moleculară 154, stabilă în mediu acid, dar instabilă în mediu alcalin. Este deosebit de termostabilă : temperatura de 80 °C nu distruge clavacina. Clavacina dispune de proprietăți antibiotice față de numeroase bacterii Gram pozitive și Gram negative, față de unii micești și față de protozoare ; împiedică multiplicarea lui *Influentza virus*. Este toxică pentru o serie de plante (grîu, porumb, tomate). Datorită proprietăților sale antibiotice, clavacina, a fost utilizată în tratamentul brucelozei bovine, dar a fost abandonată datorită efectelor secundare. Are și acțiune antineoplazică.

Mod de acțiune. Clavacina produce o inhibiție a diviziunilor celulare, blocînd mitozele în metafază ; pe de altă parte, ea inhibă respirația celulară și tisulară. Acest din urmă efect poate fi pus în legătură cu efectul de oprire a creșterii.

Simptomatologie. La vacile intoxicate natural simptomatologia debutează prin incoordonarea mișcărilor, cifoză, paraparezâ și apoi paraplegie. Vacile mai grav afectate prezintă o excitabilitate extremă, tremurături, inapetență, lipsa rumegării, parezia prestomacelor și coprostază ; evident, lactația scade mult. Se mai notează incontinență urinară, cardioaritmii, modificări ale presiunii arteriale și tulburări oculare.

Modificări anatomopatologice. Leziunile principale sînt congestie, edem și hemoragii pulmonare (caracteristice pentru clavacitoxicoză, după Moreau, 1974), insule de degenerescență hepatică, vezica biliară enormă, destinsă de bilă. Rinichii sînt hipertrofiați, congestionați, cu alterări tubulare. Suprarenalele își dublează volumul. Injecțiile subcutanate repetate, cu clavacină la șoareci sînt urmate de apariția de sarcoame.

Diagnosticul. Se bizuie pe coroborarea manifestărilor descrise cu detectarea miceților respectivi în furajele mucegăite.

Tratament. Se recomandă terapia cu vitamina A, vitaminele B (mai ales cu tiamină) și antihistaminice de sinteză. Romtiazinul pe cale intramusculară și intravenoasă are un bun efect tranchilizant.

Scanned with OKEN Scanner

8.5.4. STERIGMATOCISTINOTOXICOZA

Aspergillus versicolor şi alţi aspergili produc *sterigmatocistina.* Această substanţă are structură foarte asemănătoare cu cea a aflatoxinei B_1. Dealtfel şi efectele ei sînt similare, deşi are o toxicitate mai redusă decît aflatoxina : necroză hepatică centrolobulară sau periportală, degenerarea epiteliului tubular renal. S-a demonstrat că sterigmatocistina produce leziuni foarte asemănătoare celor din hepatita de la om. Ea este un puternic hepatocarcinogen şi nu un carcinogen prin proprietăţi cirogene. Aplicată pe piele la şobolani, produce leziuni care culminează cu carcinomul celulelor scvamoase, spre deosebire de aflatoxine care nu dispun de astfel de proprietăţi.

8.6. MICOTOXICOZE PROVOCATE DE FUSARII

Micotoxicozele provocate de miceţi din genul *Fusarium,* denumite fuzariotoxicoze, sînt binecunoscute datorită efectelor lor extrem de severe atît la om cît şi la animale. În general, miceţii din acest gen dezvoltîndu-se în condiţii meteo-climatice caracteristice latitudinilor ţării noastre, au fost implicaţi în numeroase episoade de îmbolnăviri semnalate la noi, la aproape toate speciile de animale (fig. 27, 28, 29, 30).

Larg răspîndite pe sol, pe cereale şi chiar pe ierburi, fusariile fac parte din ascomicete. Ele au efecte toxice asupra plantelor, animalelor şi omului datorită unor metaboliţi pe care îi produc de regulă la temperaturi joase, cu structuri şi mecanisme diferite de acţiune, dar aproape fără excepţie foarte toxici.

Toxinele fusariilor. Între micotoxinele cele mai periculoase produse de fusarii, o importanţă deosebită o au *trichotecenii.* Ei sînt reprezentaţi de circa 20 de substanţe înrudite avînd ca structură de bază 12, 13-epoxitrichotecen. Ei sînt metaboliţi ai mai multor genuri de fungi imperfecţi : *Fusarium, Trichothecicum, Myrothecium, Cephalosporium* şi chiar *Stahybotrys* (S m a l l e y şi S t r o n g, 1974), toţi importanţi pentru igiena alimentaţiei. Dintre aceste genuri, rolul cel mai însemnat revine lui *Fusarium sp.,* deoarece afectează cel mai frecvent cerealele şi seminţele de leguminoase ; în acest sens sînt de relevat *F.graminearum,* mai rar *F.nivale, F. poae şi F. oxysporium* (S a i t o şi O h t s u b o, 1974).

Efectul general al trichotecenilor este radiomimetic [1]. Mai importanţi între trichotecenii produşi de fusarii sînt nivalenolul, fusarenonul-X şi T-2.

În intoxicaţia acută, ei provoacă vomitare, slăbiciune, diaree, tahicardie, hipotensiune şi colaps. Cînd animalele supravieţuiesc cîteva zile se produc leziuni ale tractului intestinal, constînd în hemoragii, eroziuni şi ulcere, conţinut fluid masiv. Se constată limfocitoză (reacţie leucemoidă) cu revenire la 24 de ore. În formele subacute intervin leucopenie şi anemie. Trichotecenii au efect iritant (pînă la necroză) asupra pielii.

[1] Prin radiomimetismul unei substanţe se înţelege producerea de efect asupra organismului similare cu cele ale radiaţiilor ionizante.

Scanned with OKEN Scanner

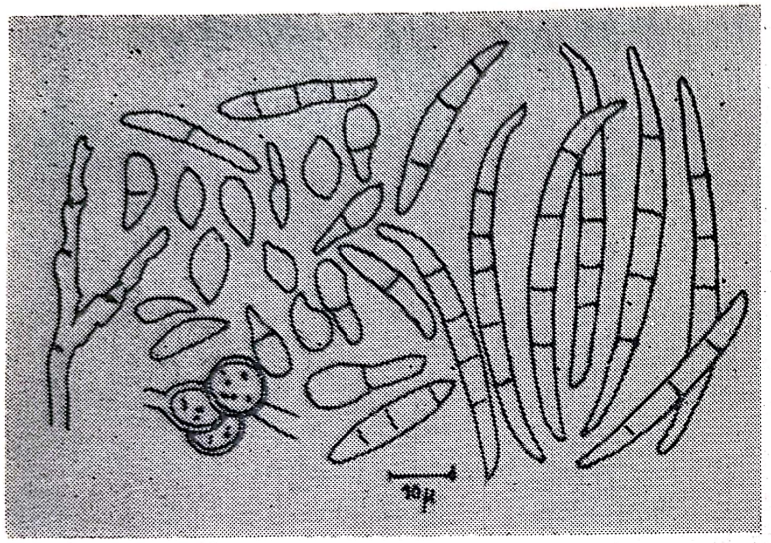


Fig. 27. Reprezentarea schematică a conidiilor unor fuzarii (după Korpinen și Ylimaki, 1972).

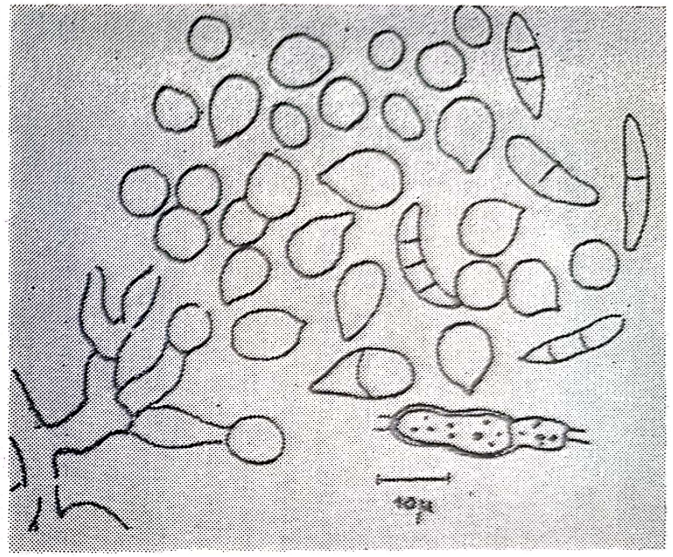


Fig. 28. *Fusarium poae.*

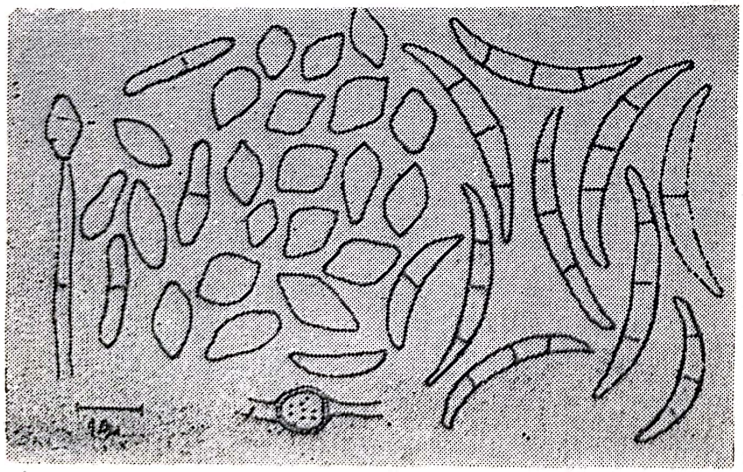


Fig. 29. *Fusarium tricinctum.*

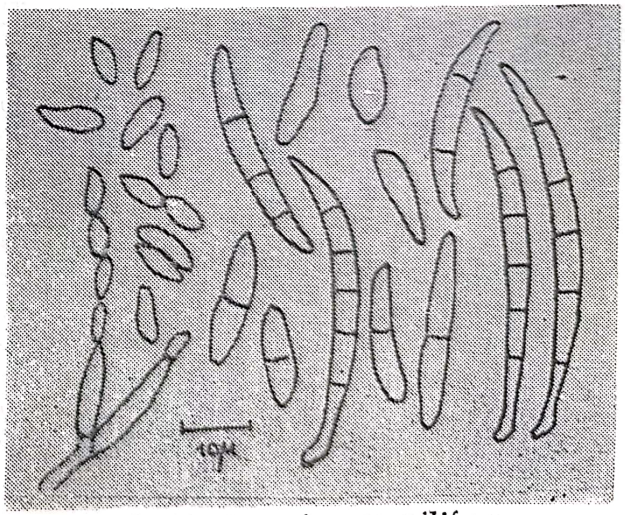


Fig. 30. *Fusarium moniliforme.*

Scanned with OKEN Scanner

Histopatologic, toți acționează la fel : provoacă necroze ale epiteliului digestiv ; cariorexis în celulele limfoide nediferențiate din foliculii splenici, în ganglionii limfatici, timus, celule hematopoietice din măduvă și splină ; produc atrofia parțială a tubilor seminiferi.

În formele cronice se constată hipoplazia măduvei hematogene, atrofia timusului, splinei, și testiculelor, hiperplazia canalelor biliare intrahepatice și a mucoasei intestinale. La șoareci se observă și modificări neoplazice, ca hepatoame, leucemie limfoidă și mieloidă, sarcoame subcutanate, adenocarcinomul jejunal (S a i t o și O h t s u b o, 1974).

Zearalenona este o altă micotoxină produsă mai ales de *Fusarium roseum (F.graminearum)*, care provoacă trei efecte : semnele exterioare ale hiperestrogenismului, infertilitate și avort. Interesant că, în cantități mici, zearalenona are efecte anabolizante, stimulînd sporul de greutate, motiv pentru care se și utilizează în creșterea bovinelor, ca dihidrozearalanol (M i r o c h a și C h r i s t e n s e n, 1974).

Moniliformina, izolată de C o l e (1973) este produsă de *F.moniliforme* și determină la pui ascită, edemul mezenterului, mici hemoragii în proventricul, în intestinul subțire și gros și piele. Ea pare să fie responsabilă și de leucoencefalomalacia solipedelor.

8.6.1. MICOTOXICOZE LEGATE DE FUSARIUM TRICINCTUM

Fusarium tricinctum este considerat ca fiind cel mai toxic micet izolat din porumbul mucegăit la temperaturi joase (S m a l l e y și S t r o n g, 1974). El este implicat, fie singur, fie în asociere cu alți miceți, în numeroase episoade de micotoxicoze, atît la om, cît și la animale.

8.6.1.1. Aleucia toxică alimentară

Printre tragicele consecințe ale ultimului război mondial trebuie inclusă și aleucia toxică alimentară (A.T.A.), care a provocat multe suferințe și pierderi de vieți omenești în diferite regiuni ale globului. Cauza a fost consumul de pîine preparată din cereale mucegăite cu *Fusarium sporotrichioides*. Boala, denumită la om și angina septicemică, este cunoscută și la cai, fiind descrisă la noi de C i u r e a și col. (1955). Foarte susceptibile sînt și pisicile, care fac o formă identică cu cea de la om. Doi miceți majori sînt implicați în etiologia A.T.A. : *Fusarium sporotrichioides* și *Fusarium poae* (fig. 76 și 77). În privința acestora există încă nelămuriri de nomenclatură, în sensul că, după M o r e a u (1974) este vorba în realitate de *F.tricinctum*, cu varietățile *sporotrichioides* și *poae*.

Indiferent de nomenclatură, după cele mai recente cercetări substanțele toxice produse sînt de tipul trichotecenilor.

Condiții de producere. Temperatura optimă de producere a toxinelor este situată între 1,5 și 4 °C (M o r e a u, 1974), respectiv 5—8 °C (J o f f e, 1974), fie la întuneric, fie la lumină. Fluctuațiile bruște de temperatură cresc mult toxicitatea. Stocajul timp de 6—7 ani nu reduce toxi-

Scanned with OKEN Scanner

citatea cerealelor, deşi miceţii respectivi sînt distruşi. Toxinele sînt termostabile, rezistînd 18 ore la peste 110 °C.

Mod de acţiune. Are loc în special suprimarea proliferării celulelor limfoide şi mieloide ale sistemului hematopoietic cu toate consecinţele sale. Asupra sistemului nervos, toxinele produse de *F.tricinctum* provoacă alterarea reflexelor, hiperestezie, deficienţe de orientare, dermografism şi stări depresive.

Simptomatologie. La cabaline se observă iniţial salivaţie, sensibilitate gastrică, diaree. Dacă alimentaţia cu substraturi toxice continuă, aceste simptome se reduc, dar se instituie leucopenie şi trombocitopenie gravă, degenerescenţa granulocitelor ; ulterior apare şi eritropenia. Această stare favorizează instalarea septicemiei, care încheie boala după o evoluţie de 1—2 luni. La pisici se constată ptialism, vomitări, inflamaţia mucoaselor digestive la început cataralâ, apoi membranoasă şi ulceroasă.

Modificări anatomopatologice. Leziunile principale sînt cele hemoragice, modificările exfoliative ale pielii botului, modificările inflamatorii pseudomembranoase şi ulceroase ale tractului digestiv.

Profilaxie şi tratament. Furajele responsabile se exclud fără întîrziere din alimentaţie. Din momentul instituirii leucopeniei se va iniţia protecţia antibiotică. Trombocitopenia se va corecta prin transfuzii, respectiv prin administrarea intraperitoneală de sînge citratat homolog.

8.6.1.2. **Intoxicaţia cu butenolid (BT)**

Deşi nu este descrisă încă în ţara noastră, această îmbolnăvire este semnalată, cu incidenţă destul de mare, în S.U.A. la bovine, în timpul iernii. Ea este provocată de consumul păiuşului de livezi *(Festuca arundinacea)* infestat cu *Fusarium tricinctum* (v. fig. 29). După I. T o d o r (1968), planta creşte la noi în ţară în regiunea montană, în fîneţe umede, avînd remarcabile calităţi furajere.

F.tricinctum produce, printre altele, o substanţă denumită *butenolid* sau *BT* care s-a demonstrat că este responsabilă de îmbolnăvirile menţionate (G r o v e şi col., 1970 ; T o o k e y şi col., 1972) ; butenolidul mai este produs şi de *F.nivale.*

Mod de acţiune. În esenţă, mecanismul patogenic este foarte asemănător cu cel din ergotism şi seleniotoxicoza cronică ; el constă în vasoconstricţie periferică, agravată de temperatura scăzută a mediului, putînd duce pînă la gangrena extremităţilor consecutivă ischemiei.

Simptomatologie. Deşi s-a crezut multă vreme că boala este produsă de substanţe existente în plantă, de unde şi denumirea englezească de „fescue foot", s-a bănuit şi s-a confirmat relaţia între infecţia cu *F.tricinctum* şi manifestările clinice ; acestea au şi fost reproduse experimental prin administrarea butenolidului la bovine, fie în capsule gelatinoase, fie direct intraruminal. Manifestările clinice debutează cu scădere ponderală, cifoză, tumefacţia membrelor posterioare, seime ; cu timpul se instituie gangrena uscată a extremităţilor, inclusiv a cozii.

Tratament. Nu se cunoaşte ; s-ar putea încerca medicaţia vasodilatatoare (v. 8.2. Ergotismul).

Scanned with OKEN Scanner

8.6.1.3. Intoxicații cu micotoxina T_2

Fusarium tricinctum mai elaborează toxina T_2 care este un trichotecen. Aceasta pare să fie răspunzătoare de numeroase îmbolnăviri la bovine, porcine și parțial la păsări.

Condiții de producere. Toxina este elaborată intens mai ales pe porumb mucegăit ; porumbul care se maturează tîrziu sau are un înalt conținut de apă la primul îngheț este deosebit de favorabil generării de micotoxină. Aceasta se mai produce pe grîu și pe orz. În condiții de laborator, temperatura optimă de toxinogeneză este de 8 °C în medii lichide.

Mod de acțiune. Ca și alți trichoteceni, toxina T_2, aplicată pe piele în cantități de ordinul miligramelor, provoacă reacție inflamatoare, mergînd pînă la necroză (fig. 31). Pe lîngă aceasta toxina are o serie de alte efecte, începînd cu refuzul hranei și pînă la dizenterie mortală la mamifere. La păsări, pare să aibă o importantă acțiune de reducere a coagulabilității sîngelui, prin prelungirea timpului de protrombină (D o e r r și col., 1974).

Simptomatologie. În intoxicația cu toxina T_2 la mamifere se constată, în ordine, refuzul de a consuma furajul mucegăit (probabil în funcție de mirosul și gustul acestuia), vomitări, gastroenterită cu dizenterie, scădere în greutate și moarte. La porci, micotoxina T_2 este implicată și în așa-numitul „sindrom de intoxicație cu porumb mucegăit". La păsări, toxina T_2 participă la declanșarea sindromului hemoragic.

Modificări anatomopatologice. Acestea sînt de tip hemoragic în stomac, subepicardic, în miocard, mușchii scheletici, intestine, pulmon, vezica urinară și rinichi.

Un *tratament* specific nu se cunoaște.

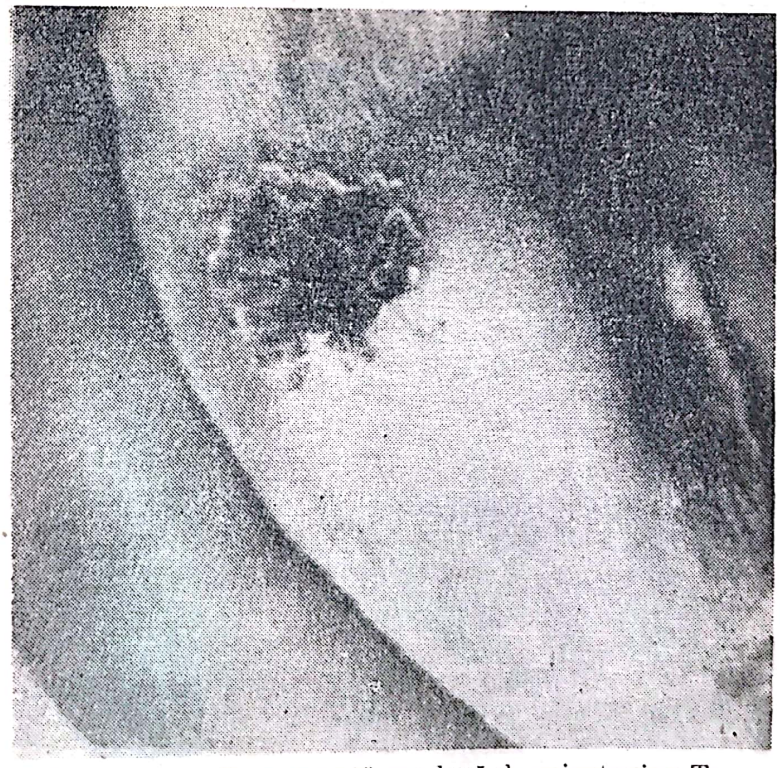


Fig. 31. Reacție cutanată produsă de micotoxina T_2 (după S m a l l e y, 1973).

Scanned with OKEN Scanner

8.6.2. MICOTOXICOZE LEGATE DE **FUSARIUM ROSEUM**. FUZARIOTOXICOZELE ESTROGENICE

Una din consecințele cele mai păgubitoare ale consumului de furaje mucegăite este reprezentată de *efectele estrogenice* cu avorturi consecutive la femelele gestante și sterilitate prelungită. Aceste efecte se datorează unei micotoxine elaborată de *F.roseum* (sin. *F.graminearum)* respectiv *Giberella zeae* (forma „perfectă" a lui *F. roseum* — fig. 32). Toxina, izolată de Christensen și col. (1955), a fost denumită F_2 sau *zearalenonă*. De atunci au mai fost izolate și alte micotoxine cu activitate estrogenică, mai slabă însă : F_3, F_4 și F_5. S-a stabilit că și alte fusarii și chiar alți miceți sînt capabili să producă zearalenonă. Fuzariotoxicoza estrogenică este cunoscută în aproape toate țările din zona temperată. La noi, a fost descrisă de Bugeac și Berbinschi (1967), Volintir și col. (1971), P. Mitroiu și col. (1973) la porci și de Grigore și col. (1973 și 1975), la vaci. Specia cea mai sensibilă este cea porcină. Păsările par să fie complet rezistente.

Condiții de producere. Zearalenona este elaborată la temperatură scăzută, de 12 °C ; ridicarea temperaturii la 25 °C oprește practic producerea de zearalenonă. Toxina este elaborată abundent mai ales în boabele de porumb depozitat, dar nu și la cîmp. Umiditatea optimă a substratului este de 40—60 %. Unele substanțe, cum ar fi diclorvosul adăugate mediului de cultură de *F.roseum* inhibă producerea de zearalenonă.

Mod de acțiune. Zearalenona este o lactonă a acidului rezorcilic. În doză redusă, ea are un efect de stimulare a sporului de greutate, acționînd ca un anabolizant utilizat în creșterea bovinelor pentru obținerea de spo-

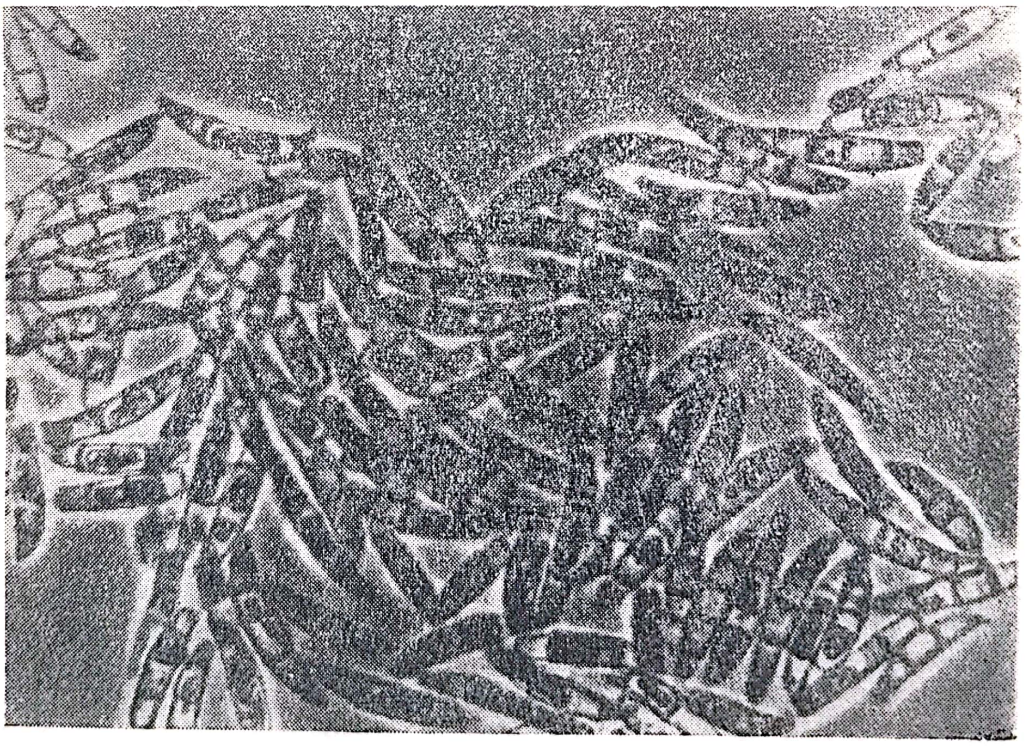


Fig. 32. Sporii de *Fusarium roseum* (după Moreau, 1972).

Scanned with OKEN Scanner

ruri superioare de greutate. În doze mai crescute are efect estrogenic. Acesta din urmă provoacă modificări ale tractului genital, ca tumefacția vulvei, hipertrofia uterului și a glandei mamare, manifestări ce intervin și la femelele impubere. Este important de reținut că administrarea la scrofițe a porumbului infectat cu *F.roseum* are un efect estrogenic mai puternic decît o doză echivalentă de zearalenonă purificată, ceea ce sugerează existența în porumbul mucegăit și a altor compuși cu acțiune sinergică (Nelson și col., 1973).

Simptomatologie. La porcine debutul manifestărilor clinice se produce la interval de timp foarte diferit față de momentul introducerii în alimentație a porumbului mucegăit sau a furajelor combinate : urie și tumefacția glandei mamare. Aceste manifestări caracteristice estrogenismului sînt însoțite de refuzul hranei, vomizări, gastroenterită care toate afectează negativ sporul de creștere. *Scroafele adulte* negestante, manifestă călduri prelungite și sterilitate din cauza imposibilității nidării zigoților (Mitroiu, 1973). Scroafele gestante prezintă prolaps vaginal de grade variate, tenesme și avorturi (Simonella, 1973). Nici *masculii* nu sînt cruțați ; ei suferă de un notabil edem prepuțial care stînjenește micțiunea și de o reducere a libidoului.

Modificări anatomopatologice. Leziunile constau în îngroșarea și hiperemia uterului, chiști hemoragici ai ovarelor ; histopatologic : edem și hiperplazie endometrială cu însemnată creștere numerică a glandelor, care par ectaziate dar nu sînt funcționale ; hiperplazia miometrului (Simonella, 1973) ; ovulele prezintă vacuolizări citoplasmatice cu carioliză și cariorexă (Ványi și col., 1974).

La bovine, Grigore și col. (1973 și 1975) descriu episoade în care vacile și junincile gestante prezintă scurgeri vaginale seroase sau leucoreice, gălbui sau galben-maronii, avorturi și complicații puerperale — retenții placentare urmate de metrite, involuție uterină întîrziată, anestru prelungit corelat cu infecunditate. S-au mai constatat dereglări ale ciclului sexual, edemul vulvei, prolaps vaginal și uterin. La controlul transrectal efectuat pentru precizarea cauzelor infecundității s-au stabilit modificări anatomice de sterilitate definitivă. Vițelele de 3—12 luni au prezentat edem vulvar pronunțat, vaginul infiltrat, scurgeri seroase sau leucoreice, hipertrofia ugerului și chiar început de lactație. Ványi și col. (1974) menționează în plus refuzul consumului hranei și scăderea severă a producției de lapte. Leziunile sînt similare cu cele de la scroafe ; de notat flaciditatea uterului și prezența de depozite adipoase perimetriale.

Diagnosticul. În această formă de fuzariotoxicoză se pune destul de ușor, dacă se corelează manifestările hiperestrogenismului cu prezența porumbului mucegăit sau a altor furaje mucegăite. Ajutător, menționăm observația lui Mitroiu (1976) că șobolanii consumă cu aviditate acest porumb mucegăit care însă le este fatal. Proba biologică este ușor de practicat în orice condiții, administrînd furajul incriminat la șobolănițe sau iepuroaice impubere. În plus, boabele de porumb contaminate au, după menținere timp de 7—10 zile la 37 °C, un procent de germinație de numai 12 % față de 80 % cît au boabele normale. Diagnosticul diferențial trebuie să excludă hiperestrogenismul alimentar de alte origini (v. 2.3.6. Estrogeni și alte principii sexual active).

Scanned with OKEN Scanner

Prognostic. Acesta este rezervat ; înlăturarea furajelor incriminate este urmată de redresarea destul de rapidă a stării sanitare a efectivului în cauză.

Tratament specific. Nu există. Din nou se cuvine a fi subliniată necesitatea profilaxiei bazată pe condiții impecabile de recoltare, depozitare, preparare și administrare a furajelor.

8.6.3. MICOTOXICOZE LEGATE DE **FUSARIUM MONILIFORME**

Îmbolnăviri consecutive consumului de furaje infectate cu *Fusarium moniliforme* sînt cunoscute mai ales la cai și la alte ecvidee. Este adevărat că și acest micet produce toxine estrogenice (F_2 și F_3) dar el este implicat mai ales în stări clinice neuro- și hepatotoxice la speciile menționate. *F.moniliforme* mai este făcut răspunzător de unele tulburări la pui.

Dacă în privința fuzariilor precedente se cunosc destul de precis toxinele elaborate și efectele lor, în privința toxinei (sau toxinelor ?) lui *F.moniliforme* sînt puține date precizate. Numai Cole și col. (1973) izolează din porumbul contaminat cu acest micet o toxină hidrosolubilă pe care o numesc *moniliformină*. Aceasta are la pui de o zi $DL_{50}=4{,}0$ mg/kg (circa 160 micrograme/pui) ; puii care mor pînă la 2 ore nu prezintă leziuni, în timp ce la supraviețuitori se remarcă ascită, edemul mezenterului, mici hemoragii în proventricul, intestine și piele. La cai și alte ecvidee însă, se cunosc cel puțin 2 sindroame legate de consumul de furaje (mai ales de porumb) contaminate cu *F.moniliforme*. Astfel, Wilson și Maronpot (1971) incriminează acest micet ca fiind responsabil de *leucoencefalomalacia solipedelor*, pe care o și reproduc experimental prin administrarea de porumb cu cultură pură de *F.moniliforme*. Pe lîngă aceasta se mai cunoaște un sindrom cu predominanța simptomatologiei hepatice.

Simptomatologie. Manifestările clinice în leucoencefalomalacie apar la mai puțin de 2 săptămîni de la administrarea furajului incriminat. Ele debutează cu inapetență, slăbire, urmate curînd de semnele nervoase : somnolență, căderea buzei inferioare, amauroză uni- sau bilaterală, paralizia parțială sau completă a faringelui, spasme ale mușchilor trenului anterior și posterior. Caracteristică ar fi nesiguranța în mers și staționare, membrele anterioare menținute încrucișate, dromonanie sau mers în manej. Aceste semne sînt urmate de decubit lateral, mișcări de pedalare și moarte. Uneori coma este precedată de o scurtă perioadă de hiperexcitabilitate ; alteori, intervin remisiuni care însă nu modifică epilogul fatal. Temperatura, pulsul și respirația rămîn normale. Boala evoluează de la cîteva ore pînă la cîteva zile cu vindecări excepțional de rare.

Modificări anatomopatologice. Acestea constau în principal într-o lichefacție a substanței albe cu deformarea emisferelor și cavitație subcorticală (fig. 33). Se mai notează hemoragii și edem în cortex, meninge, măduva col., 1972) este manifestat prin imobilitate, icter, peteșii pe conjunctivă și microscopice pot lipsi (Wilson și col., 1973).

Un alt sindrom cauzat de *F.moniliforme* la ecvidee (Kellerman și col., 1972) este manifestat prin imobilitate, icter, peteșii pe conjunctivită și moarte prin insuficiență cardiocirculatoare. Leziunile constau în severe hemoragii cardiace, peteșii și echimoze generalizate, edem subcutan, dis-

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 33. Aspectul encefalului în leucoencefalomalacia produsă de *F. moniliforme (după Wilson* și col., 1973).

trofie hepatică și icter. Histopatologic : degenerare grasă a hepatocitelor, fibroplazie în jurul venelor centrolobulare și proliferare de canalicule biliare ; în encefal, mici hemoragii perivasculare.

Am semnalat aceste aspecte datorită asemănării lor cu ceea ce se cunoaște la noi în țară, sub numele de „sindrom hepatoencefalic" dar a cărei etiologie nu a fost precizată pînă azi. Este foarte posibil să fie vorba și în acest caz de o micotoxicoză încă neidentificată.

8.7. STAHIBOTRIOTOXICOZA

Micotoxicoza produsă de consumul furajelor, mai ales a paielor infectate cu *Stahybotrys alternans* (după unii sinonim cu *St.atra*) poate fi întîlnită la aproape toate speciile. Boala naturală a fost citată la cabaline, bovine, păsări, porcine, la un hipopotam și la un bizon (Rodricks și Eppley, 1974) ; nu se exclude posibilitatea îmbolnăvirii omului, prin aspirarea prafului degajat de furajele mucegăite. Stahibotriotoxicoza este bine cunoscută la noi în țară, unde a fost semnalată pentru prima dată de I. Adamești eanu (1950) la cai.

În ciuda unor opinii foarte diverse în privința micotoxinei elaborată de *St.alternans* și care își au originea în primul rînd în imperfecțiunea metodelor de extragere și purificare, pare azi definitiv demonstrat că micotoxina respectivă (de fapt mai multe fracțiuni) face parte tot din 12,13-epoxy-delta^{9}-trichoteceni (Rodricks și Eppley, 1974 ; Smalley și Strong, 1974).

Condiţii de producere. Există tulpini toxice şi netoxice de *St. alternans*. Micetul se dezvoltă excelent pe paie umede de graminee, putîndu-se pune în evidenţă efectul hiperemiant asupra pielii a extractului din furajul mucegăit deja de la a 10-a zi. Micetul este un saprofit, unul din principalii distrugători de celuloză. Pe lîngă paie, faţă de care are o certă predilecţie, micetul poate fi găsit în sol, pe hîrtie în biblioteci şi pe fînuri. Korpinen (1974) cultivă cu succes *St.atra* pe hîrtie de filtru umedă. Se dezvoltă optim la 20—25 °C cu limite între 2 şi 40 °C. Coloniile de *St.alternans* au aspectul unui strat de funingine pe paiele atacate (Mitroiu, 1976).

Mod de acţiune. Asemenea altor trichoteceni, micotoxina produsă de *St.alternans* şi pe care o vom denumi stahibotriotoxină, cu toate că termenul nu este universal adoptat, provoacă reacţie inflamatoare locală dacă este aplicată pe piele. Dealtfel, după Moreau (1974), evaluarea toxicităţii unei tulpini se poate bizui tocmai pe efectul inflamator cutanat al extractului eteric. Toxina este foarte rezistentă la lumina solară, lumina ultravioletă, razele X şi la autoclavare la 120 °C ; este rezistentă faţă de acizii organici şi anorganici, fiind distrusă în schimb de alcalii. Ea dispune de o extremă toxicitate : DL_{50} pe cale intraperitoneală este de 92 mg/kg la puii de o zi. Acţionează hepatotoxic, are efect toxic asupra măduvei hematoformatoare, producînd leucopenie, trombocitopenie şi stare hemoragipară, precum şi un puternic efect iritant şi chiar necrozant local. Ca şi la alţi trichoteceni se poate vorbi de un efect radiomimetic. În doze mici, pe cale orală, provoacă moartea embrionară şi resorbţia fetuşilor la şoricioaice (Korpinen, 1974).

Simptome şi leziuni.

A. La cabaline. Cabalinele par să fie specia cea mai sensibilă. Clinic, în *forma tipică, cronică,* se disting trei faze.

Faza I se instalează progresiv, debutînd cu stomatită şi crevase la comisurile buzelor, sialoree, adenită submaxilară, uneori coriză. Durează 8—12 zile, leziunile vindecîndu-se în cîteva săptămîni dacă se îndepărtează furajele incriminate.

Faza a II-a este dominată de profunde modificări hematologice : trombocitopenie, leucopenie (2 000 leucocite şi mai puţin pe mm^3), limfocitoză relativă şi scăderea coagulabilităţii sîngelui. Este posibilă apariţia unor uşoare tulburări intestinale ; această fază durează 15—20 de zile.

Faza a III-a este marcată de hiperpirexie (41,5 °C), dizenterie, infectarea leziunilor bucale ; Drăghici şi col. (1971) subliniază în plus şi edemul important a ţesuturilor moi a extremităţii bucale a capului. Această ultimă fază durează 1—6 zile, sfîrşind aproape invariabil prin moarte.

În cazul consumului unei mari cantităţi de furaj infectat se instalează o *formă atipică, acută,* în care leziunile bucale şi modificările sanguine lipsesc. În schimb, se constată manifestări nervoase, începînd cu 72 ore de la ingestia furajului. Acestea constau în hiporeflectivitate, hiperexcitabilitate senzitivă şi motorie, amauroză, incoordonare, anorexie, polidipsie, dar disfagie ; uneori febră. Toate cazurile sfîrşesc letal. Diateza hemoragică şi leziunile ulcero-necrotice digestive sînt aspectele morfopatologice dominante.

B. La bovine, stahibotriotoxicoza debutează cu subfebrilitate, inapetenţă şi scăderea producţiei de lapte ; urmează hipersecreţie (salivă, jetaj,

Scanned with OKEN Scanner

lacrimi), eroziuni și ulcere bucale și peribucale, hipotonia prestomacelor și diaree. Hiperpirexia (uneori 42 °C) este însoțită de dizenterie. Și la bovine se constată trombocitopenie și leucopenie (M i t r o i u, 1976). Durata este de cel mult 12 zile, mortalitatea de 75—85 %.

C. La porcine intoxicația pare să fie mult mai rară, ea fiind semnalată la noi, de N e g r u și col. (1967) și de V o l i n t i r și col. (1971). Manifestările clinice constau în simptome nervoase (excitație-inhibiție), vomitări, dizenterie ; acestea corespund unor gastro- și enteroragii și unor hemoragii meningiene (K o r p i n e n și Y l m ä k i, 1972).

D. La ovine, intoxicația naturală se manifestă prin subfebrilitate sau febră, inapetență, diaree ; aceste simptome se pot complica ulterior cu anaerobioza (M i t r o i u, 1966).

E. La păsări s-a semnalat intoxicația naturală în S.U.A. Toxina liposolubilă extrasă din furajele incriminate produce întîrziere în creștere, necroze ale epiteliului bucal și a gușii, favorizînd localizarea miceților din genul *Aspergillus* și *Candida*.

Leziunile, la toate speciile, pe lîngă cele descrise la simptomatologie sînt dominate de aspecte dependente de diateză hemoragipară severă, cu sînge necoagulat, *leziuni degenerative hepatice* și *renale* și leziuni ulcerative și necrotice a întregului tract digestiv ; sînt semnificative *necrozele măduvei osoase*. Lipsesc procesele infiltrative reacționale.

Diagnostic. Simptomele la cai și bovine sînt destul de sugestive ; depistarea leucopeniei și trombocitopeniei, prelungirea timpului de coagulare a sîngelui, cînd sînt asociate cu consumul de fibroase și mai ales de paie atacate de un mucegai negru sînt serioase temeiuri pentru fixarea diagnosticului. Acesta va fi confirmat prin controlul micologic și micotoxicologic de laborator. Diagnosticul diferențial trebuie să excludă A.T.A. la cai, fuzariotoxicozele și diverse intoxicații cu substanțe radiomimetice, la toate speciile.

Prognosticul. În faza incipientă este rezervat ; îndepărtarea furajelor mucegăite îngăduie recuperarea majorității animalelor aflate în această fază. Din momentul instituirii modificărilor sanguine, prognosticul devine defavorabil.

Profilaxia rezultă din cele spuse. Paiele infectate trebuie nu numai excluse din furajare și ca așternut, ci distruse. Manipularea lor de către oameni trebuie efectuată cu multă prudență, deoarece și aceștia pot manifesta iritații cutanate, mergînd pînă la dermatite cu exsudație abundentă, angină catarală, epistaxis și chiar leucopenie.

Tratamentul curativ. Acesta dă rezultate slabe și este costisitor și greu de aplicat în efective mai mari. Se recomandă antibioticele, taninul 20,0 în apă la animalele mari, clorura de calciu în mucilagiu de in pe cale orală și glucoză, intravenos (W i e s n e r, 1970).

8.8. MICOTOXICOZE PROVOCATE DE PENICILII

Se consideră că alături de aspergili, peniciliile sînt cel mai frecvent implicate în micotoxicoze (M o r e a u, 1974). Într-adevăr, acești micești se întîlnesc frecvent pe substraturile cele mai diferite, putînd elabora micotoxine redutabile, cum ar fi rubratoxinele, citrinina, islanditoxina,

Scanned with OKEN Scanner

chiar aflatoxina și multe altele. De reamintit că în condiții naturale se întîlnesc destul de rar intoxicații provocate de un singur micet și că sindroamele cunoscute sînt cel mai adesea consecința efectului conjugat al mai multor miceți. Acesta este cazul majorității micotoxicozelor provocate de penicilii ; micotoxinele produse de acești miceți potențează foarte adesea efectele altor micotoxine.

8.8.1. RUBRATOXICOZELE

Penicillium rubrum se găsește larg răspîndit pe sol și pe diverse materii organice, împrumutîndu-le o culoare roșie. Micetul a fost făcut responsabil, singur sau asociat cu *A.flavus*, de o serie de toxicoze la porci și la alte animale. S-au izolat două micotoxine produse de *P.rubrum*, care au fost denumite *rubratoxina A și B*.

Condițiile de producere ale rubratoxinelor nu sînt bine precizate. Ele sînt optime în laborator pe medii cu pîine. DL_{50} pentru rubratoxinele A și B la șoareci sînt de 6,6 și respectiv 3,0 mg/kg/corp, pe cale intraperitoneală ; pe cale orală aceste doze sînt mai mari de cîteva ori.

Mod de acțiune. Rubratoxinele par să potențeze acțiunea unor compuși mai periculoși, cum ar fi aflatoxinele. În general, ele provoacă o stare hemoragipară și sînt hepatotoxice ; rubratoxina B are și o oarecare potență carcinogenă, acționînd sinergic cu aflatoxina B_1 (N e w b e r n e, 1974). Cu toate că modul de acțiune a rubratoxinelor la animalele de laborator nu diferă esențial de al altor hepatotoxice, sînt totuși de reținut următoarele : 1) rubratoxinele sînt mai toxice la șoareci decît aflatoxinele ; 2) șoarecii care supraviețuiesc 12 ore sau mai mult administrării de rubratoxină B, prezintă o secreție conjunctivală abundentă care le lipește pleoapele ; 3) spre deosebire de aflatoxine, rubratoxinele nu sînt tumorigene la șobolani ; 4) la animalele intoxicate s-a constatat o axeroftalemie (vitaminemie A) crescută ; 5) rubratoxinele nu dispun de toxicitate cutanată (W i l s o n și H a r b i s o n, 1973).

Simptomatologie. Deși nu există un sindrom bine delimitat la animalele de fermă, se cunosc totuși episoade în care intervenția lui *P.rubrum*, singur sau în asociație, este certă.

Astfel, la p o r c i n e și b o v i n e s-a constatat o micotoxicoză consecutivă consumului de porumb mucegăit cu *P.rubrum* și *A.flavus*, manifestată prin simptome acute și cronice de hepato- și nefrotoxicoză. La porci se constată salivație exagerată, hiperexcitabilitate alternînd cu stări depresive, incoordonare și apariția unei zone de eritem cutanat, mergînd din regiunea submandibulară, subabdominal pînă la regiunea perianală.

Modificări anatomopatologice. Acestea constau mai ales în distrofii hepatice și renale, congestii în țesutul subcutan și hemoragii intense răspîndite în toate țesuturile.

La păsări furajele și așternutul contaminate cu tulpini toxinogene de *P.rubrum* și *P.purpurogenum* sînt implicate în sindromul hemoragic al puilor. Deși în condiții experimentale administrarea de rubratoxină cristalină la broileri în doze mari poate fi mortală, totuși nu s-au observat hemoragii

Scanned with OKEN Scanner

spontane, ceea ce demonstrează că rubratoxina singură nu este capabilă să cauzeze sindromul hemoragic (Wyatt și Hamilton, 1972).

Nu se cunoaște vreun *tratament*, dar suplimentele cu vitamine, minerale și antibiotice par să ofere o oarecare protecție, cel puțin în cazul sindromului hemoragic.

8.8.2. MICOTOXICOZE CU SUBSTANȚE TREMORGENICE PRODUSE DE PENICILII

Numeroși miceți produc toxine care provoacă la animale, printre altele, tremurături musculare și/sau convulsii. Astfel, *Penicillium cyclopium*, care se dezvoltă pe porumb, arahide, sorg, legume diferite, mălai și fasole, produce la oi anorexie, depresiune, cifoză, diaree, salivație, slăbiciune, convulsii și moarte; la viței se constată ataxie, tremurături musculare, apoi convulsii și moarte (Purchase, 1974).

Principalele substanțe responsabile s-au dovedit a fi *acizii ciclopiazonici*. Aceștia, inoculați la șoareci, provoacă tremurături, urmate de convulsii și tetanie mortală; tremurăturile nu sînt abolite de anticolinergice.

Dar *P. cyclopium* are și o marcată acțiune nefrotoxică, față de care sînt deosebit de sensibile ovinele și cabalinele; la acestea se constată un intens efect diuretic. Urina conține în exces electroliți și glucoză, ceea ce ar demonstra o resorbție tubulară defectuoasă. Leziunea principală este congestia glomerulilor renali cu tendință de picnoză a nucleilor.

P. palitans și *P. cyclopium* elaborează două micotoxine tremorgenice, *tremortinele A și B*. Acești doi miceți au fost făcuți responsabili de unele intoxicații mortale la vaci de lapte. La viței, primele semnale de intoxicație cu tremortine sînt tremurăturile fine care se accentuează la excitații. Ulterior, tremurăturile devin mai intense, membrele sînt menținute în extensie și animalele se balansează ritmic. În deplasare se constată ataxie, rigiditatea membrelor și cădere în decubit; în această atitudine se constată pedalări, nistagmus, opistotonus, tremurături grave și uneori hipersalivație. Simptomele amintesc necroza cerebrocorticală, intoxicația cu plumb, cu organoclorurate, clavicepstoxicoza etc. La pui simptomele diferă după vîrstă; la toate vîrstele se constată dispnee, ataxie, dezorientare, hiperexcitabilitate. Tremurăturile nu se observă la puii de o zi, dar apar la cei de 3 zile; severitatea lor este maximă la 2 săptămîni, cînd coincid cu o ameliorare a celorlalte simptome (Cysewski, 1973).

Diagnosticul. În intoxicațiile tremorgenice se bizuie pe interpretarea anchetei toxicologice, a simptomelor și pe demonstrarea toxinelor în furaje.

Tratamentul. Acesta constă în îndepărtarea furajelor incriminate; animalele își revin destul de repede. S-ar putea obține rezultate cu unele tranchilizante (mefenezină, diazepam); la viței s-a constatat că clorpromazina diminuează sau chiar anulează tremurăturile și rigiditatea musculară (Cysewski, 1973).

*

Micotoxine tremorgenice mai elaborează și *A. flavus*, *A. fumigatus*, *P. puberulum* și *P. verruculosum* (Cole și col., 1972). Deși simptomele sînt identice cu cele provocate de tremortine, substanțele izolate au structură chimică diferită.

Scanned with OKEN Scanner

8.8.3. NEFROPATIA MICOTOXICĂ

Această boală este cunoscută din 1928, cînd a fost descrisă în Danemarca la porci. Principalul micet găsit în porumbul mucegăit consumat de animalele afectate a fost *Penicillium viridicatum*. Acesta elaborează cel puțin 3 micotoxine nefrotoxice și în oarecare măsură hepatotoxice : *citrinina* (care are și efecte antibiotice și este produsă și de *P. citrinum*) ; *acidul oxalic* și *ochratoxina A* (vezi și ochratoxicozele). Aceste substanțe mai sînt produse de numeroși reprezentanți ai genurilor *Penicillium* și *Aspergillus*.

Condiții de producere. *P. viridicatum* se dezvoltă pe substraturi diferite, printre care pe porumb și orz, grîu, ovăz etc., cu umiditate de 17,6—22 % și temperatură de 4—30 °C. Producția maximă de toxine se întîlnește la 23 °C, dar și între 8—30 °C (C a r l t o n, și col., 1973).

Mod de acțiune. Citrina, dar nu și oxalații provoacă degenerare renală tipică, inclusiv alterări nucleare tubulare. Aceste leziuni sînt responsabile de o proastă reabsorbție tubulară și de poliuria consecutivă. Nefroza poate provoca uremie, dar nu o retenție azotată propriu-zisă (K r o g h, 1974). În același timp, unele tulpini de *P. viridicatum* mai produc o micotoxină hepatotoxică, al cărui efect este angiocolita necrotică și infiltrația pericolangială cu celule inflamatorii, urmată de apariția de focare diseminate de necroză parenchimatoasă și hiperplazie a canaliculelor biliare (C a r l t o n și col., 1973).

Simptomatologie. Intoxicația la porci debutează cu depresiunea sporului de creștere, apoi polidipsie și poliurie. Dacă se îndepărtează furajul mucegăit sporul de creștere se reia dar poliuria persistă (K r o g h, 1974).

Modificări anatomopatologice. Acestea constau în rinichi măriți, palizi, cenușii, cu chisti în cortex ; microscopic, sînt de notat modificări degenerative ale tubilor proximali și proliferare conjunctivă interstițială. În cazuri avansate, se constată nefroscleroză și atrofia glomerulilor. Leziunile lipsesc în medulară.

Se mai cunoaște un alt tip de leziuni, oarecum diferit, constînd în edeme, mai ales edem perirenal. Intervine acumularea de lichid în țesutul subcutan și în cavități, mezenter și în jurul pancreasului. Rinichiul poate pluti într-o masă de lichid care destinde enorm capsula renală. Microscopic se evidențiază degenerarea epiteliului tubilor proximali, dilatația celor distali și formare de cilindri (C a r l t o n și col., 1973).

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv se va fixa pe aspectul leziunilor, pe examenul micologic, administrarea de probă a furajelor incriminate la șoareci, care fac o boală aproape identică și pe extracția prin cromatografie. Diagnosticul diferențial, clinic și morfopatologic este destul de dificil, deoarece la porci evoluează mai multe entități cu consecințe morfoclinice similare : boala edemelor (mai frecventă însă imediat după întărcare), intoxicația cu știr (*Amaranthus retroflexus*, mai frecventă vara), intoxicația cu etilenglicol sau oxalați (în ultimul caz se constată cristolurie).

Tratament. Nu se cunoaște tratament medicamentos. Îndepărtarea furajelor contaminate după cum s-a arătat, permite reluarea sporului de creștere la tineret, dar nefroscleroza nu este reversibilă.

Scanned with OKEN Scanner

8.8.4. ALTE MICOTOXICOZE LEGATE DE PENICILII

Penicillium citreoviride elaborează, alături de citrinină, ale cărei efecte au fost amintite, un metabolit denumit *citreoviridină*, substanță cu efecte neurotoxice. Micetul, care invadează de predilecție orezul, produce toxina mai ales la temperaturi joase : 12—18 °C. Citreoviridina a fost responsabilă, în Japonia cel puțin, de cazurile de beri-beri cardiac la oameni. Ea provoacă la șobolani paralizia progresivă a membrelor posterioare, vomitări, convulsii, dispnee. La om în stadii avansate, se mai constată tulburări cardiace (palpitații, tahicardie), hipotermie ; în final, se remarcă dispneea, respirație de tip Cheyne-Stokes și în cele din urmă stop respirator. Leziunea majoră este dilatația ventriculului drept, ceea ce imprimă cordului aspectul sferic (U e n o, 1974).

Islanditoxicoza este o micotoxicoză legată mai ales de consumul orezului, infectat de *Penicillium islandicum*. Acesta elaborează, printre alte substanțe, *luteoskirina*, *islanditoxina* și *ciclоclorotina* (E n o m o t o și U e n o, 1974). Toate acestea sînt hepatotoxice puternice, ducînd la ciroza hepatică. A fost descris un episod la pui în Japonia, cu mortalitate mare, leziunea majoră fiind necroza hepatică centrolobulară. După M o r e a u (1974), simptomele intoxicației prin *P. islandicum* diferă în funcție de cantitatea de orez mucegăit ingerată, după cum urmează : o rație conținînd 100 % orez mucegăit provoacă apariția rapidă a cirozei hepatice ; între 10—30 % grăunțe mucegăite se constată mai întîi atrofia ficatului, iar ciroza devine evidentă la circa 300 de zile ; cu rații conținînd 1 % orez mucegăit la 300 de zile se constată atrofia ficatului, iar la 360 de zile apar noduli adenomatoși.

8.9. ECZEMA FACIALĂ

Eczema facială este o micotoxicoză „de pășune" prin fotosensibilizare, cunoscută la bovine și ovine în Noua Zeelandă, Australia și mai nou în sudul Africii (M a r a s a s și col., 1972). Deși boala nu a fost pînă acum semnalată la noi, o vom descrie, deoarece se menționează adesea izbucniri de stări de fotosensibilizare la ovine și bovine și în țara noastră, fără a se putea decela plante care ar conține principii fotosensibilizanți sau intervenția unor alte cauze cu astfel de efecte.

S-a stabilit că boala este legată de prezența în furaje a micetului *Pithomyces chartarum*, care se dezvoltă pe plante la pășune, cum ar fi zîzania *(Lolium perenne)*, iarba de Bermude *(Cynodon dactylon)* și *Periconia minutissima* și elaborează o micotoxină denumită *sporidesmină* (micetul a mai avut multe denumiri printre care și *Sporidesmium bakeri*).

Condiții de producere. *P. chartarum* crește rapid la o umiditate relativă de 100 % și la temperatură de 24 °C. Sporidesmina este elaborată cel mai bine la 20 °C. Aceste date explică fluctuația sezonieră a toxicității plantelor mucegăite și desigur a morbidității prin micotoxicoza respectivă.

Mod de acțiune. Sporidesmina, compus peptidic piperazinic, este absorbită din intestin de unde ajunge la ficat pe cale portală. În ficat, pro-

voacă un blocaj al secreției de trigliceride, a cărei consecință majoră este acumularea acizilor biliari. La aceasta se adaugă și edemul căilor biliare, încît bila secretată este „albă", mai exact galben-palidă, conținînd mai puțin de 10% bilirubină (A t h e r t o n și col., 1974). În esență, fotosensibilizarea este secundară incapacității ficatului de a metaboliza filoeritrina, care la nivelul pielii absoarbe energia calorică solară, provocînd veritabile arsuri termice.

Simptomatologie. La ovine intoxicația debutează cu epiforă și jetaj seros. Oile evită soarele, căutînd adăposturi umbroase. Urmează edemul urechilor, ploapelor, feței, buzelor și a altor regiuni glabre. Edemul este urmat de crustizare, iar la cîteva zile de necroză și escare. Eliminarea acestora se poate prelungi la cîteva săptămîni. În stadiul terminal se instituie icterul, mai mult sau mai puțin marcat, și adesea febră (40,5 °C). Unele oi se cahectizează progresiv și mor. Umoral, se constată bilirubinemie crescută și leucocitoză. La bovine, inițial are loc scăderea producției de lapte, apoi eritem al regiunilor depigmentate, urmat de aceeași crustizare și necroză. Escarele se pot infecta ; și la bovine se constată icter.

Modificări anatomopatologice. Acestea cuprind mai ales ficatul și pielea. Ficatul este verzui, marmorat, canalele biliare au pereții îngroșați. Se constată necroză de coagulare a hepatocitelor și infiltrații neutrofilice (M A R A S A S și col., 1972). Deseori se constată fibroză hepatică severă. Leziunile hepatice preced fotosensibilizare. Pielea prezintă hipermie și edem cu mici hemoragii în toate straturile ; ulterior apar zone necrotice cu infiltrații polimorfonucleare în epiderm, mai ales în stratul spinos și cornos. Vezica biliară are pereții îngroșați iar mucoasa vezicii urinare prezintă numeroase hemoragii, ulcere și eroziuni. Carcasele sînt icterice.

Diagnosticul pozitiv. Se pune numai prin decelarea micetului. Simptomele și leziunile sînt similare cu cele din alte stări de fotosensibilizare, fie primare (prin substanțe fotosensibilizante ingerate), fie secundare (prin afectarea ficatului). Detectarea micetului și izolarea sporidesminei sînt destul de anevoioase.

Profilaxia. Ea constă în tratarea pășunilor fie cu sulfat de cupru, fie cu tiabendazol. Acest produs recunoscut ca antihelmintic s-a constatat că, aplicat pe pășune, în cantitate de aproximativ 0,5 kg/ha, reduce drastic densitatea sporilor de *P. chartarum* și incidența eczemei faciale. Iarba astfel tratată poate fi pășunată după 24 de ore (H o w e, 1966).

Tratamentul. Acesta va trebui să constea în asigurarea umbrarelor și în administrarea de corticosteroizi și eventual antihistaminice. Leziunile cutanate se vor trata simptomatic.

8.10. INTOXICAȚIA CU SLAFRAMINĂ

Consumul de către bovine a trifoiului roșu la a doua coasă a fost asociat uneori cu reducerea producției de lapte, scăderea în greutate și salivație intensă. S-a stabilit că răspunzător pentru aceste simptome este micetul *Rhizoctonia leguminicola* cu micotoxina pe care o elaborează, *slaframina.*

Scanned with OKEN Scanner

Condiţii de producere. Rh. leguminicola a fost izolată din fîn de trifoi roşu. Ea provoacă la această plantă o boală micotică ce se manifestă prin pete negre ; afectează deopotrivă cotiledoanele semințelor, frunzele şi tulpinile. Se dezvoltă bine la umiditate relativă înaltă, la temperaturi între 25—29 °C şi *p*H 5,9—7,5 (C r u m p, 1973). Condiţiile optime necesare producerii de slaframină nu se cunosc exact. Totuşi cazurile de intoxicaţie sînt precedate de timp umed şi rece.

Mod de acţiune. Termenul de „slaframină" înseamnă „amină care face un animal să saliveze". Într-adevăr activitatea biologică a micotoxinei pare să fie limitată la stimularea colinergică a glandelor exocrine. Răspunsul salivar poate fi blocat prin premedicaţie cu atropină, dar odată pornită, salivaţia nu mai poate fi oprită cu atropină. Slaframina activează şi secreţia pancreatică şi sinteza de enzime digestive, timp îndelungat (A u s t, 1974). Slaframina ca atare este inactivă, dar este degradată într-o amină cvaternară foarte similară cu acetilcolina.

Simptomatologie. Cu toate că majoritatea descrierilor acestui sindrom sînt sumare, toate semnalează la bovine salivaţia excesivă, ca un simptom comun şi precoce, apărînd la 4—6 ore de la consumul furajelor infectate. Se mai constată anorexie, epiforă, diaree, polakisurie şi timpanismul. În esenţă, simptomele corespund aşa-numitului efect Slud (salivaţie, lăcrimare, urinare, defecare). Saliva este vîscoasă, spumoasă ; epifora nu este întotdeauna excesivă (fig. 34). Urină şi defecări frecvente manifestă mai ales bovinele, iar diareea se instituie în decurs de 12—24 de ore. Manifestările amintite pot duce la deshidratare. Îndepărtarea furajelor infectate la 3 zile de boală, aduce după sine vindecarea animalelor, fără complicaţii. Boala este însă cronică. Hipotermia şi timpanismul necesită măsuri terapeutice urgente. Leziunile nu sînt descrise la bovine ; la cobai în intoxicaţia experimentală ele constau în edem pulmonar şi necroză hepatică centrolobulară (C r u m p, 1973).

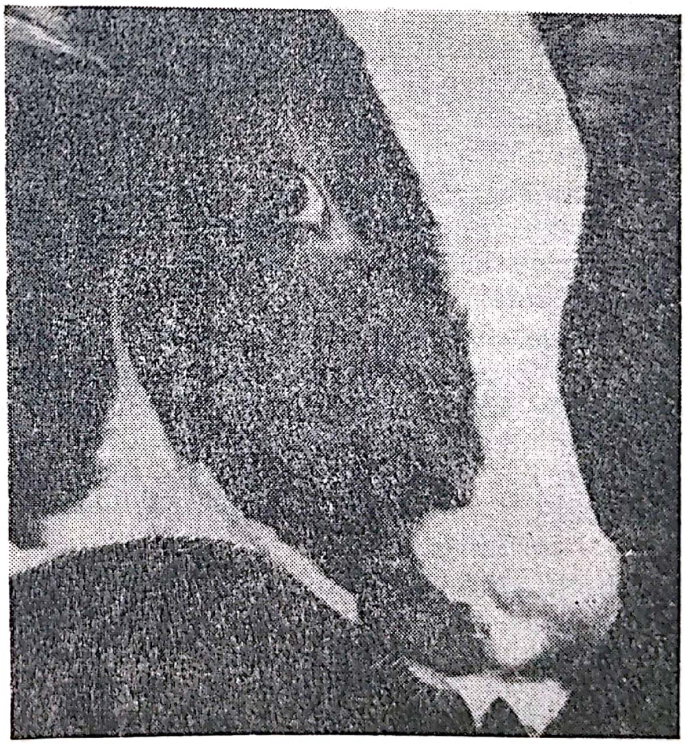


Fig. 34. Salivaţie spumoasă provocată de slaframină (după C r u m p, 1973).

Diagnostic. În cazul apariţiei ptialismului se va cerceta dacă animalele au consumat trifoi roşu. În caz pozitiv se examinează plantele pentru descoperirea aşa-numitelor „pete negre", de preferinţă la microscop. Pronunţarea diagnosticului pozitiv se poate face numai după reproducerea experimentală a intoxicaţiei la animale de laborator, justiţiabilă tratamentului cu antihistaminice (C r u m p, 1973). Nu se cunosc deocamdată, alte teste diagnostice. De asemenea, se

Scanned with OKEN Scanner

ignoră stocarea slaframinei în țesuturi și prezența ei în secrețiile animalelor, precum și efectele ei asupra sănătății omului.

Tratament. Ca și în alte micotoxicoze se impune înlăturarea furajelor infectate. Tratamentul simptomatic are eficiență slabă ; atropina, după cum s-a arătat, nu mai are efecte după instituirea ptialismului. Derivații fenotiazinici, cum ar fi clorpromazina (la noi romtiazinul) ameliorează simptomele. Se pot încerca și antihistaminicele.

8.11. LUPINOZA MICOTOXICĂ

Lupinoza este cunoscută la erbivore în numeroase țări, unde se cultivă diferite specii de lupin (*L. albus, L. angustifolius, L. luteus* și altele), datorită însemnatelor lor calități nutritive. Din păcate însă, consumul de lupin de către ovine, bovine și ecvine a fost urmat uneori de îmbolnăviri atît de masive încît în unele țări s-a abandonat cultivarea lupinului ca plantă furajeră.

Deși relația lupinozei cu mucegăirea plantelor a fost suspicionată demult, abia în 1970 Van Warmelo și aproape concomitent Gardiner, administrînd la oi culturi pure din micetul izolat de pe lupinul toxic, *Phomopsis leptostromiformis*, au reprodus boala, demonstrînd în felul acesta natura ei micotoxică (Marasas, 1974).

Nu se cunoaște deocamdată structura chimică a micotoxinei. În orice caz, aceasta se produce și pe porumbul infectat cu micetul respectiv. Micotoxina este puternic hepatotoxică și cirogenă.

Simptomatologie. Lupinoza este deosebit de extinsă, mai ales la oi. Trebuie menționat că există o deosebire netă între entitatea provocată de consumul semințelor de lupin și care este provocată de componenții toxici pe care acestea îi conțin și lupinoza micotoxică legată de consumul fibroaselor constituite din lupin infectat cu *Ph. leptostromiformis* (Gardiner, 1975).

Forma acută. Boala debutează prin inapetență, apoi anorexie, însoțite de pierdere în greutate și apariția icterului franc, între 2 zile și 2 săptămîni după ingestia de lupin. Evoluția scurtă a bolii este urmată de regulă de sfîrșitul letal.

Forma subacută și cronică. Se constată o stare depresivă, slăbire progresivă, icter și moarte ; uneori apar cazuri de fotosensibilizare, desigur legate de alterarea hepatică. Se mai notează frecvente cazuri fatale chiar la 2 luni după îndepărtarea lupinului toxic. Umoral are loc o creștere a GOT, LD, a fosfatazei alcaline, a bilirubinemiei, a cupremiei și a cobalaminemiei. În ficat crește cuprul și scade cobaltul, iar în urină crește cuprul și corpii cetonici.

Modificări anatomopatologice. În forma acută atrage atenția degenerarea grasă a ficatului, care în forma subacută și cronică este însoțită și de fibroză. Microscopic se constată degenerarea hepatocitelor în fazele active, urmată de acumularea de granule, de formare de lipofuscină și depunere de hemosiderină. Hepatocitele cu degenerescență granulară determină apoi fibroza. Sideroza splenică și renală atestă și efectul toxic asupra eritrocitelor.

Scanned with OKEN Scanner

Toxicologie veterinară

Simptomele și leziunile sînt foarte asemănătoare la bovine și cabaline, la care boala se întîlnește mult mai rar ca la ovine.

La porcine datorită creșterii prețului semințelor de soia, se pare că există o tendință de utilizare mai frecventă a semințelor de lupin. Ca urmare, s-au constatat unele accidente, ceea ce a determinat reproducerea experimentală a bolii cu culturi de *Ph. leptostromiformis* pe porumb. Toxina produce o severă pierdere de greutate și în unele cazuri pareză sau paraplegie. Leziunea principală este icterul generalizat, colorarea portocalie-roșie a ficatului, nefroza și în unele cazuri enteroragia. Microscopic se constată necroză severă a hepatocitelor, a epiteliului tubular și degenerare miocardică. În cazurile cu evoluție mai îndelungată, hepatocitele devin anaplastice și aranjate în acini (Van Rensburg și col., 1975).

Diagnostic. Manifestările clinice și leziunile nu sînt tipice pentru lupinoza micotoxică ; modificări similare, clinice, morfopatologice și chiar umorale se pot întîlni la ovine și bovine și în intoxicația cumulativă cu cupru (Ghergariu, 1972), în aflatoxicoză sau în seneciotoxicoză. Ca atare este necesar să se excludă aceste boli, ca și leptospiroza și alte stări exprimate prin icter. Prezența lupinului mucegăit în alimentația animalelor care prezintă modificările menționate pot constitui o bază pentru fixarea diagnosticului.

Tratament. Pe lîngă profilaxie, în cazuri declarate se recomandă tratamentul simptomatic ; se proscriu purgativele saline, în schimb se recomandă cele uleioase.

8.12. MICOTOXICOZE PRODUSE DE MAI MULȚI MICEȚI

8.12.1. PNEUMONIA ATIPICĂ INTERSTIȚIALĂ A BOVINELOR ȘI MICOTOXINELE

Se cunoaște la bovine un sindrom denumit „pneumonia atipică interstițială" și în a cărei etiologie se menționează numeroși factori, printre care și consumul de fîn contaminat cu *F. roseum, F. moniliforme* și *F. solani*. Sindromul mai este provocat în unele țări de consumul de cartof dulce *(Ipomoea batata)* infectat cu *Ceratocystis fimbriata* și *F. solani*.

Fenomenele fiziopatologice și cele morfopatologice sînt legate de o gravă alterare a permeabilității vasculare la nivel pulmonar, cu edem pulmonar și emfizem interstițial consecutive. S-a izolat o substanță denumită *4-imponeanol*, care ar fi responsabilă de edemul pulmonar (Wilson și Boyd, 1974). La noi în țară, A. Ghergariu și Baba (1976) semnalează boala la juninci primipare hrănite cu nutreț murat mucegăit cu *Fusarium* spp. și alți miceți.

Simptome și leziuni. Boala are debut brusc, manifestat prin dispnee, tahipnee (30—80/minut), submatitate pulmonară declivă, hipersonoritate superioară, raluri umede pe lobii inferiori și raluri uscate pe cei superiori ; se constată tuse rară, spontană, seacă, mică. Temperatura este normală sau tinde spre subfebrilitate. Simptomele se agravează rapid, încît în 3—5 zile animalele ajung la sacrificare datorită iminenței asfixiei. Leziunile constau în hemoragii pe căile aerofore, pulmon cu emfizem interstițial,

Scanned with OKEN Scanner

uneori mediastinal şi subcutanat pînă în regiunea lombară, perirenală şi perineală. Histologic alveolele prezintă epitelizare, numeroase macrofage şi uneori eozinofile în pereţi şi în lumen şi material fibrinos abundent.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv al sindromului se poate fixa cu relativă uşurinţă pe baza simptomelor descrise ; trebuie selectaţi însă cu grijă factorii etiologici posibili, cum ar fi : mucegăirea fînului cu *Micropolyspora faeni*, consumul de furaje verzi cu conţinut ridicat de proteine, eventuale reinfestări cu *Dyctiocaulus viviparus* etc.

Tratament. Se obţin succese cu antihistaminice şi corticosteroizi administraţi sub protecţie antibiotică.

8.12.2. SINDROMUL „PORUMBULUI MUCEGĂIT" LA PORCINE

Deşi denumirea pare să indice porumbul ca fiind unicul furaj responsabil, boala se poate întîlni în general ca urmare a consumului de cereale sau furaje combinate mucegăite. În etiologie intervin de obicei mai mulţi miceţi, printre care mai importanţi sînt : *F. roseum, F. tricinctum, A. flavus, P. rubrum, Epicoccum nigrum, Trichoderma viride, Trichothecium roseum, Cladosporium herbarum, Alternaria tenuis, Nigrospora spp., Aspergillus spp., Penicillium spp., Mucorales* etc. Predominanţa unuia din miceţii majori poate imprima caracterul său particular simptomatologiei (M o r e a u, 1974).

Mortalitatea poate varia între 5—55 %, tineretul fiind mai sensibil decît animalele adulte.

În forma acută animalele manifestă anorexie, depresiune, vertije, paloarea mucoaselor şi moarte în 2—5 zile.

În forma cronică, urmare a consumului prelungit de furaje mucegăite în cantităţi mai mici, animalele prezintă depresiune, anorexie, cahexie, cifoză, mers rigid. Anemia este adesea însoţită de icter, leziunile sînt dominate de stare hemoragipară. Adesea cavitatea abdominală şi intestinul subţire sînt pline de sînge. Cadavrele se descompun foarte lent, probabil ca urmare a efectului antibacterian a micotoxinelor. În formele cronice, ficatul are culoare galbenă, rinichii sînt palizi şi edematoşi. Dacă în forma acută ficatul prezintă degenerescenţă grasă, în cea cronică sînt de notat ciroza, proliferarea canaliculelor biliare şi necroze. Rinichii prezintă atrofia glomerulilor, dilataţii tubulare, edem, degenerescenţa grasă a epiteliilor.

Diagnosticul pozitiv. Acesta se bizuie pe interpretarea aspectului morfoclinic şi pe toxicitatea extractelor din furaje pentru animale de laborator (M i t r o i u, 1976).

8.12.3. „SINDROMUL HEMORAGIC" AL PĂSĂRILOR

Consumul de furaje mucegăite se soldează la păsări, mai ales la puii de găină, cu izbucnirea unei stări hemoragipare, cu evoluţie mai severă cînd aceste evenimente se corelează cu tratamente coccidiostatice sau chimioterapice (M o r e a u, 1974). La noi boala a fost semnalată de C ă t ă l i n a J i v o i n (cit. de M i t r o i u, 1976).

Sînt implicați mai mulți miceți, ale căror micotoxine reduc coagulabilitatea sîngelui, cum ar fi *A. flavus, A. ochraceus, F. roseum* (Doerr și col., 1974). Alături de aceștia mai sînt incriminați *A. clavatus, A. fumigatus, A. glaucus, A. sydowi ; P. citrinum, P. purpurogenum, P. rubrum* și altele. Adesea rolul preponderent îi revine lui *A. glaucus.* Micețiii respectivi se pot dezvolta nu numai pe furaje ci și pe așternut.

Frecvența mai mare se întîlnește la pui de 4—7 săptămîni, dar sindromul se poate întîlni la toate vîrstele. Mortalitatea variază între 1—30 %, iar morbiditatea poate atinge 80 % din efectiv.

Simptomatologie. Depresiunea, inapetența sau chiar anorexia și diareea, uneori chiar dizenteria sînt primele simptome. Numărul de eritrocite scade pînă la 300 000/mm^3, timpii de coagulare sînt prelungiți. Se constată trombocito- și leucopenie.

Modificări anatomopatologice. Sesizabile și în timpul vieții, leziunile constau în peteșii și hemoragii masive, mai ales subcutanate, la nivelul membrelor pelvine și a pieptului ; se mai constată hemoragii la nivelul pipotei, intestinului subțire, ficatului, splinei, cordului și rinichilor. Uneori se constată hemoragii în camera anterioară a ochiului. Măduva osoasă devine roz-gălbuie, ceea ce corespunde reducerii sau chiar dispariției funcției hematopoietice a acesteia. Pe lîngă starea hemoragipară se mai constată focare de necroză hepatică, renală, glomerulonefrită și necroze intestinale.

Diagnosticul pozitiv. Se poate pronunța numai prin asocierea la cele descrise, a examenului micologic al furajelor și testarea toxicității extractelor pe animale de laborator. Este posibilă confuzia cu starea hemoragipară provocată de excesul de chimioterapice, respectiv coccidiostatice ; trebuie exclusă și intoxicația cu warfarin.

Tratamentul. Cu toate dificultățile se poate încerca administrarea parenterală de vitamina K, datorită rezultatelor bune care se obțin.

*

Pe lîngă sindroamele descrise anterior există numeroase boli a căror etiologie nu este bine definită și în care rolul micotoxinelor este, deocomdată, numai suspicionat. Între ele se include paralizia faringelui la bovine și cabaline, tetania de iarbă, sindromul hepatoencefalic. În unele cazuri, micețiii care invadează plantele pot determina devieri ale metabolismului acestora, cu producerea unor substanțe toxice. Este cazul „sindromului sulfinei mucegăite", în care *Aspergillus fumigatus* ar fi capabil să convertească acidul melilotic în dicumarol și 4-hidroxicumarină rezultînd o hipovitaminoză K secundară, extrem de gravă la bovine. Alți miceți produc în substraturi cantități importante de acid oxalic, respectiv oxalați, care au un însemnat efect hipocalcemiant și nefrotoxic.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Adameșteanu, I. Patologia medicală a animalelor domestice. Vol. II., București, Ed. Agrosilvică, 1957.
2. Adameșteanu, I. Urgențe în medicina veterinară. București, Ed. CERES, 1973.
3. Adameșteanu, I. Yatropatii în medicina veterinară. București, Ed. CERES, 1974.
4. Adameșteanu, I. Tehnopatiile în medicina veterinară. București, Ed. CERES, 1975.
5 Avram, Șt., Maria Șt. Avram. Influența îngrășămintelor chimice asupra sănătății animalelor. Sinteza CIDAS, București, 1972.
6. Banciu, D., Oardă, M. Intoxicațiile acute. București, Ed. Medicală, 1964.
7. Bârză, H. Intoxicațiile animalelor domestice. Note de curs IANB, 1970.
8. Bârză, H., Șuțeanu, E., Marinescu, M., Mihai, D., Căprărin, A. Patologie medicală. Note de curs (Lito) IANB, 1974.
9. Blood, D. C., Henderson, J. A. Veterinary Medicine. 4 th Ed. Baltimore, Williams and Wilkins Comp., 1974.
10. Boyland, E., Goulding, R. Modern Trends in Toxicology. 2. London, Ed. Butterworths, 1974.
11. Buck, W. B. și col. Clinical and Diagnostic Veterinary Toxicology, Dubuque, Iowa, Kendall/Hunt Publ. Co., 1974.
12. Derivaux, J., Liégeois, F. Toxicologie vétérinaire. Paris, Ed. Vigot Frères, 1962.
13. Fulton, W. F. Modern Trends in Pharmacology and Therapeutics. London, Ed. Butterworts, 1967.
14. Gherghescu, și Braslă, I. Diagnosticul cu radioizotopi în clinică. București, Ed. Medicală, 1964.
15. Gherdan, A. Lucrări practice de Farmacologie veterinară (Lito) I. A. Timișoara, 1971.
16. Gherdan, A. Toxicologie veterinară (note de curs), I. A. Timișoara, 1975.
17. Ghergariu, S. Curs de toxicologie veterinară. I. A. Cluj, 1973.
18. Ghergariu, S. Cuproze la animalele de fermă. Teză, I. A. Cluj-Napoca, 1974.
19. Hauschild, F. Pharmakologie und Grundlagen der Toxicologie. Leipzig, VEB Georg Thieme, 1961.
20. Ioanid, N. I. Toxicologie. Editura didactică și pedagogică, București, 1965.
21. Johnes, L. M. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 3rd Ed. Iowa State University Paris, 1965.
22. Licperta, E. Farmacologie veterinară. București, E.A.S.S., 1967.
23. Mitroiu, P. Micoze și micotoxicoze la animale. București, Ed. CERES, 1976.
24. Moreau, Cl. Moisissures toxiques dans l'alimentation. Paris, Masson et Cie, 1974.

Scanned with OKEN Scanner

25. Nenițescu, C. Chimie organică. București, Ed. Academiei R.P.R., 1960.
26. Purchase, I.F.H. (Editor) Mycotoxins. Amsterdam-Oxford-New York, Elsevier Scientific Publish., 1974.
27. Radeleff, R. R. Veterinary Toxicology. 2nd. Ed. Philadelphia, Pensilvania, Lea & Febiger, 1970.
28. Rîpeanu, M.D. Intoxicații la animale. București, Ed. CERES, 1970.
29. Rîpeanu, M.D. Toxice și toxine din alimente și furaje. București, Ed. CERES, 1975.
30. Smithcors, J. F., Catcot, E. J. (Editori). Progress in Cattle and Sheep Practice. Vol. 2 (Part. 2). Am. Vet. Publ. Inc., Drawer KK, Santa Barbara, California, 1974.
31. Teodorescu Exarcu, I. Patologie biochimică. București, Ed. Medicală, 1974.
32. Todor, I. Mic atlas de plante din flora Republicii Socialiste România. București, Editura didactică și pedagogică, 1968.
33. Vințan, A. Curs de farmacologie veterinară (Lito) I. A Timișoara, 1972.
34. Wiesner, E. Erfahrungsschäden der landwirtschaftlichen Nutztiere. Zweite Auflage. Jena, VEB Gustav Fischer Verlag, 1970.
35. Zamfir, Gh. Poluarea mediului ambiant. Iași, Ed. Junimea, 1975

Scanned with OKEN Scanner

Tiraj : 4 750+S.P. 85 exemplare legate. Coli de tipar : 16,50 Hîrtia : Scris I A trat 83%
Format : 70×100—44,1
Bun de tipar : 31 X 1977
Nr. plan 5 629 Ediția 1977

Întreprinderea Poligrafică „Banat" Timișoara, Calea Aradului nr. 1.
Republica Socialistă România.

Comanda nr. 134

Scanned with OKEN Scanner